

YU ISSN 0042-8450

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2010; May vol. 67 (No. 5): pp. 349-442.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Први број *Војносанитетског прегледа* изашао је септембра месеца 1944. године

Часопис наставља традицију *Војно-санитетског гласника*, који је излазио од 1930. до 1941. године

ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

проф. dr sc. pharm. **Мирјана Антуновић**
проф. dr sc. med. **Бранко Глигић**, пук.
проф. dr sc. med. **Мирјана Животић-Вановић**
проф. dr sc. med. **Миодраг Јевтић**, генерал-мајор
dr **Младен Миливојевић**, пук.
прим. dr **Милорад Рабреновић**, пук.
проф. dr sc. med. **Небојша Станковић**, пук.
доц. dr **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал (председник)
проф. dr sc. med. **Мирољуб Тркулић**, пук.
проф. dr sc. med. **Никола Филиповић**, пук.

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)
Assoc. Prof. **Kiyoshi Ameno** (Japan)
Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)
Prof. **Hanoch Hod** (Israel)
Prof. **Abu-Elmagd Kareem** (USA)
Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)
Prof. **Celestino Pio Lombardi** (Italy)
Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)
Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)
Prof. **Stane Repše** (Slovenia)
Prof. **Mitchell B. Sheinkop** (USA)
Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)
Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)
Prof. **Miodrag Stojković** (UK)
Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник
проф. dr sc. pharm. **Силва Добрић**

Уредници:

проф. dr sc. med. **Бела Балит**
проф. dr sc. stom. **Злата Бркић**
проф. dr sc. med. **Славица Вучинић**
проф. dr sc. med. **Александар Ђуровић**, пук.
доц. dr sc. med. **Бранка Ђуровић**
проф. dr sc. med. **Борисав Јанковић**
доц. dr sc. med. **Лидија Кандолф-Секуловић**
академик **Владимир Кањух**
академик **Владимир Костић**
проф. dr sc. med. **Звонко Магић**
проф. dr sc. med. **Ђоко Максић**, пук.
доц. dr sc. med. **Гордана Мандић-Гајић**
проф. dr sc. med. **Драган Микић**, пук.
проф. dr sc. med. **Дарко Мирковић**
доц. dr sc. med. **Слободан Обрадовић**, мајор
академик **Миодраг Остојић**
академик **Сава Перовић**
проф. dr sc. med. **Предраг Пешко**, FACS
академик **Ђорђе Радак**
проф. dr sc. med. **Ранко Ранчевић**, пук.
проф. dr sc. med. **Предраг Ромић**, пук.
проф. dr sc. med. **Војкан Станић**, пук.
доц. dr sc. med. **Дара Стефановић**
проф. dr sc. med. **Душан Стефановић**, пук.
проф. dr sc. stom. **Љубомир Тодоровић**
проф. dr sc. med. **Снежана Церовић**
академик **Миодраг Чолић**, пук.
академик **Радоје Чоловић**
проф. dr sc. med. **Весна Шуљгаић**

Технички секретар уређивачког одбора

dr Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

mg sc. med. dr Соња Андрић-Кривокућа, dr Снежана
Јанковић, dr Маја Марковић, dr sc. Александра Гогић

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Љиљана Николић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотих, Јелена Васил



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнотравска 17, поштански фах 33-55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 479 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: vmainil@EUnet.rs (главни и одговорни уредник) и vmavsp@hotmail.com (редакција).

Радове објављене у „Војносанитетском прегледу“ индексирају: Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Садржаје објављују *Giornale di Medicina Militare* и *Revista de Medicina Militara*. Приказе оригиналних радова и извода из садржаја објављује *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

Часопис излази дванаест пута годишње. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанитетски преглед), ПИБ 102116082. За претплату из иностранства обратити се служби претплате на тел. 3608 997. Годишња претплата: 4 000 динара за грађане Србије, 8 000 динара за установе из Србије и 150 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

VOJNOSANITETSKI PREGLED

The first issue of *Vojnosanitetski pregled* was published in September 1944
The Journal continues the tradition of *Vojno-sanitetski glasnik* which was published between 1930 and 1941

PUBLISHER

Health Department, Sector for Material Resources, Ministry of Defence, Serbia

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

Assoc. Prof. **Mirjana Antunović**, BPharm, PhD
Col. Assoc. Prof. **Nikola Filipović**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Branko Gligić**, MD, PhD
Major-General, Prof. **Miodrag Jevtić**, MD, PhD
Col. **Mladen Milivojević**, MD
Col. **Milorad Rabrenović**, MD
Col. Prof. **Nebojša Stanković**, MD, PhD
Brigadier General Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD, PhD
(Chairman)
Col. Assoc. Prof. **Miroljub Trkuljić**, MD, PhD
Prof. **Mirjana Životić-Vanović**, MD, PhD

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)
Assoc. Prof. **Kiyoshi Ameno** (Japan)
Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)
Prof. **Hanoch Hod** (Israel)
Prof. **Abu-Elmagd Kareem** (USA)
Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)
Prof. **Celestino Pio Lombardi** (Italy)
Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)
Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)
Prof. **Stane Repše** (Slovenia)
Prof. **Mitchell B. Sheinkop** (USA)
Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)
Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)
Prof. **Miodrag Stojković** (UK)
Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

Prof. **Bela Balint**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Zlata Brkić**, DDM, PhD
Assoc. Prof. **Snežana Cerović**, MD, PhD
Col. Prof. **Miodrag Čolić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Radoje Čolović**, MD, PhD, MSAAS
Assoc. Prof. **Aleksandar Đurović**, MD, PhD
Assist. Prof. **Branka Đurović**, MD, PhD
Prof. **Borisav Janković**, MD, PhD
Assist. Prof. **Lidija Kandolf-Sekulović**, MD, PhD
Prof. **Vladimir Kanjuh**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Vladimir Kostić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Zvonko Magić**, MD, PhD
Col. Prof. **Đoko Maksić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Gordana Mandić-Gajić**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Dragan Mikić**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Darko Mirković**, MD, PhD
Major, Assist. Prof. **Slobodan Obradović**, MD, PhD
Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Sava Perović**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS
Prof. **Đorđe Radak**, MD, PhD, MSAAS
Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Predrag Romić**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD
Col. Assist. Prof. **Dušan Stefanović**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Slavica Vučinić**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Vesna Šuljagić**, MD, PhD
Prof. **Ljubomir Todorović**, DDM, PhD

Editorial staff

Sonja Andrić-Krivokuća, MD, MSc; Snežana Janković, MD;
Maja Marković, MD; Dragana Mučibabić, BA,
Aleksandra Gogić, PhD

Technical editor

Milan Perovanović

Proofreading

Ljiljana Nikolić

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



Editorial Office: Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33-55, 11040 Belgrade, Serbia. Tel: +381-11-3608-943; +381-11-3609-479, subscription 3608-997; Fax: +381-11-2669-689; E-mail: vmavsp@hotmail.com

Papers published in the *Vojnosanitetski pregled* are indexed in: Science Citation Index Expanded (SCIE) Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Contents are published in *Giornale di Medicina Militare* and *Revista de Medicina Militara*. Reviews of original papers and abstracts of contents are published in *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

The Journal is published monthly. Subscription: account in Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082. To subscribe from abroad phone to +381 11 3608 997. Subscription prices per year: individuals 4 000.00 Din, and institutions 8 000,00 Din in Serbia, and foreign subscribers 150€.



SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNIK / EDITORIAL

*Silva Dobrić***Datumi za pamćenje**

Dates to remember 353

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

*Miloš A. Lučić, Katarina M. Koprivšek, Viktor Till, Zoran Vesić***Dinamička magnetna rezonanca likvorskog toka unutar cerebralnog akvedukta različitim FISP 2D sekvencama**

Dynamic magnetic resonance imaging of the cerebrospinal fluid flow within the cerebral aqueduct by different FISP 2D sequences 357

*Ivanka Djordjević, Tatjana Pejčić, Ivana Stanković, Slavica Golubović, Zorica Ćirić***Prognostički faktori letaliteta kod starih sa vanbolnički stečenom pneumonijom**

Prognostic factors of mortality in elderly with community acquired pneumonia 364

*Jovan Mladenović, Radovan Čekanac, Novica Stajković, Milena Krstić***Rizik od pojave lajmske bolesti nakon uboda krpelja**

Risk of Lyme disease development after a tick bite 369

*Nada Kuljić-Kapulica, Dragana Stamatović, Dejana Savić, Dragutin Jovanović, Ljiljana Tukić, Nebojša Andjelković***Monitoring of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation**

Praćenje infekcije citomegalovirusom posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze 375

*Snežana Babac, Mirjana Petrović Lazić, Milica Tatović, Vesna Stojanović-Kamberović, Zoran Ivanković***Otoakustičke emisije u ispitivanju sluha kod dece**

Otoacoustic emissions in hearing screening in children 379

*Dejan Madić, Borislav Obradović, Miroslav Smajić, Jelena Obradović, Dušan Marić, Ksenija Bošković***Status of bone mineral content and body composition in boys engaged in intensive physical activity**

Status mineralnog koštanog sadržaja i telesne kompozicije dečaka koji se intenzivno bave fizičkim vežbanjem 386

*Slobodan Dodić, Vladimir Sinobad, Miroslav Vukadinović***Analiza sagitalne kondilne putanje kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama**

Analysis of sagittal condyl inclination in subjects with temporomandibular disorders 391

*Milena Gajić-Stevanović, Nevenka Teodorović, Snežana Dimitrijević, Dragan Jovanović***Ispitivanje finansijskih tokova u zdravstvenom sistemu Republike Srbije u periodu od 2003. do 2006. godine**

Assessment of financial flow in the health system of Serbia in a period 2003–2006 397

<i>Goran Ilić, Jasmina Gligorijević, Ivica Milosavljević, Radovan Karadžić</i> Procena morfoloških promena jetre izazvanih zloupotrebom heroina u forenzičkoj praksi Evaluation of morphological changes of the liver caused by heroin abuse in forensic practice	403
<i>Željko Špirić, Goran Opačić, Vladimir Jović, Radomir Samardžić, Goran Knežević, Gordana Mandić-Gajić, Milorad Todorović</i> Polne razlike kod žrtava ratne torture s obzirom na vrste mučenja i psihološke posledice Gender differences in victims of war torture: types of torture and psychological consequences.....	411
AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS	
<i>Dragan M. Pavlović, Aleksandra M. Pavlović, Sanja Totić</i> Farmakoterapija demencija Pharmacotherapy of dementia	419
KAZUISTIKA / CASE REPORTS	
<i>Aleksandar Ristić, Slobodan Lavrnić, Ljubica Zović, Nikola Vojvodić, Slavko Janković, Fadilj Škrijelj, Marko Ercegovac, Dragoslav Sokić</i> Tranzijentna lezija u splenijumu korpusa kalozuma i naglo ukidanje antiepileptičkih lekova: prikaz bolesnice sa fokalnom epilepsijom u prehirurškoj proceni Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and a sudden antiepileptic drugs withdrawal: a case with focal epilepsy in presurgical evaluation.....	427
<i>Goran Jovanović, Nikola Burić, Dragan Mihailović, Miloš Tijanić</i> Marsupijalizacija i enukleacija keratocističnog odontogenog tumora uz primenu Karnojevog rastvora Marsupialization and enucleation of keratocystic odontogenic tumor with the use of Carnoy's solution	431
ERRATUM	436
PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW	437
UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS	439



Dr Gojko Nikoliš (1911–1995), lekar, istoričar, general Jugoslovenske armije (JA), član Srpske akademije nauka i umetnosti, dugogodišnji načelnik sanitetske službe JA, veliki vojnosanitetski strateg i vizionar, idejni je tvorac sadašnjeg imena Vojnomedicinske akademije (VMA) i njene organizacije kao zdravstvene, naučne i obrazovne institucije. Tridesetog aprila 2010. navršava se 60 godina od početka rada VMA pod ovim imenom (vidi Uvodnik str. 353–5).

Dr. Gojko Nikoliš (1911–1995), a physician, historian, general of the Yugoslav Army (YA), a member of the Serbian Academy of Sciences and Arts, a longstanding Head of the Medical Service of YA, a great Medical Corps strategist and visionary, was a *spiritus movens* of today's name of the Military Medical Academy (MMA) and its organization as health care, scientific and educational institution. On April 30, this year it will be 60th Anniversary of the beginning of MMA functioning under this name (See Editorial. pp. 353–5).



Datumi za pamćenje

Dates to remember

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd, Srbija

U istoriji dugoj 166 godina, koliko traje Vojnomedicinska akademija (VMA) u Beogradu, svakako da ima događaja koji predstavljaju prekretnicu u njenom razvoju kao vrhunске zdravstvene, naučne i obrazovne institucije vojnog saniteta ne samo u zemlji, nego i znatno šire, zbog čega su, s pravom, ovenčani zimzelenom nezaborava. Dva od njih ovih dana obeležavaju svojevrzne jubileje. Prvi, koji se odnosi na početak rada naše ustanove pod sadašnjim imenom, predstavlja 60-godišnjicu objedinjavanja stručnih, naučnih i obrazovnih resursa vojnog saniteta, a drugi, donošenje Zakona o VMA, 50-godišnjicu njenog formalnog ustoličenja kao najviše naučne i nastavne vojnosanitetske ustanove.

Ideja o osnivanju VMA u sadašnjem organizacijskom obliku i pod ovim imenom nastala je posle završetka Drugog svetskog rata, a njen tvorac bio je tadašnji načelnik Sanitetske uprave Jugoslovenske armije (JA), general-lajtnant dr Gojko Nikoliš (slika 1).



Sl. 1 – General-lajtnant dr Gojko Nikoliš, idejni tvorac sadašnjeg organizacijskog ustrojstva i imena Vojnomedicinske akademije

U to vreme Glavna vojna bolnica i Higijensko-epidemiološki zavod funkcionisali su kao odvojene organizacijske jedinice vojnog saniteta, a njima se 1946. godine pridružila i treća jedinica – Sanitetska oficirska škola (SOŠ). Uvidevši da je svakodnevni stručni, naučnoistraživački i nastavni rad neraskidivo povezan i da će se njihovim funkcionalnim objedinjavanjem postići kvalitet više, donet je zaključak o osnivanju jedinstvene institucije pod imenom Vojnomedicinska akademija. Naredba o osnivanju VMA donesena je 24. jula 1949. godine, i, u skladu sa njom, ustanova je počela da radi 30. aprila 1950. godine. Njeni osnovni zadaci, postavljeni tada, aktuelni su i danas: na najvišem stručnom i naučnom nivou izučavati i rešavati probleme iz oblasti prevencije, dijagnostike i lečenja obolelih, kao i probleme vojne higijene i epidemiologije, proučavati i rešavati pitanja iz organizacije i taktike sanitetske službe, kao i sve probleme od značaja za sanitetsko obezbeđenje u miru i ratu. Tim povodom, 28. aprila 1950. godine u Centralnom domu JA održana je svečana akademija kojoj je prisustvovao najviši državni, politički i vojni vrh na čelu sa vrhovnim komandantom JA, maršalom Josipom Brozom Titom. Na toj svečanosti promovisani su i prvi nastavnici VMA koje su, na osnovu postignutih rezultata u naučnoistraživačkom radu, izabrali predstavnici Matičnog odbora VMA, tadašnji dekani, redovni profesori Medicinskih fakulteta u Ljubljani, Zagrebu i Beogradu: akademik, prof. dr Božidar Lavrič, akademik prof. dr Franjo Kogoj i prof. dr Branko Šljivić (slika 2). Prvi vanredni profesori novoformirane VMA postali su: puk. dr Radmilo Jovanović, ppuk. dr Aleksandar Telebaković, ppuk. dr Milan Arsenijević i dr Sergij Ramzin. Za docente su imenovani: puk. dr Isidor Papo, ppuk. dr Jezdimir Studić, ppuk. dr Dragoljub Jovanović i ppuk. dr Vječeslav Kazmin, a za predavače: ppuk. dr Ljubomir Jovanović, major dr Svetozar Teodorović, major dr Božidar Radojčić i vojni službenik dr Božena Jelinek. Oni su predstavljali jezgro nastavničkog kadra VMA koje je u narednim godinama iznedrilo veliki broj medicinskih stručnjaka različitih profila, od kojih su neki dosegli i najviše svetske domete u svojim užim oblastima.

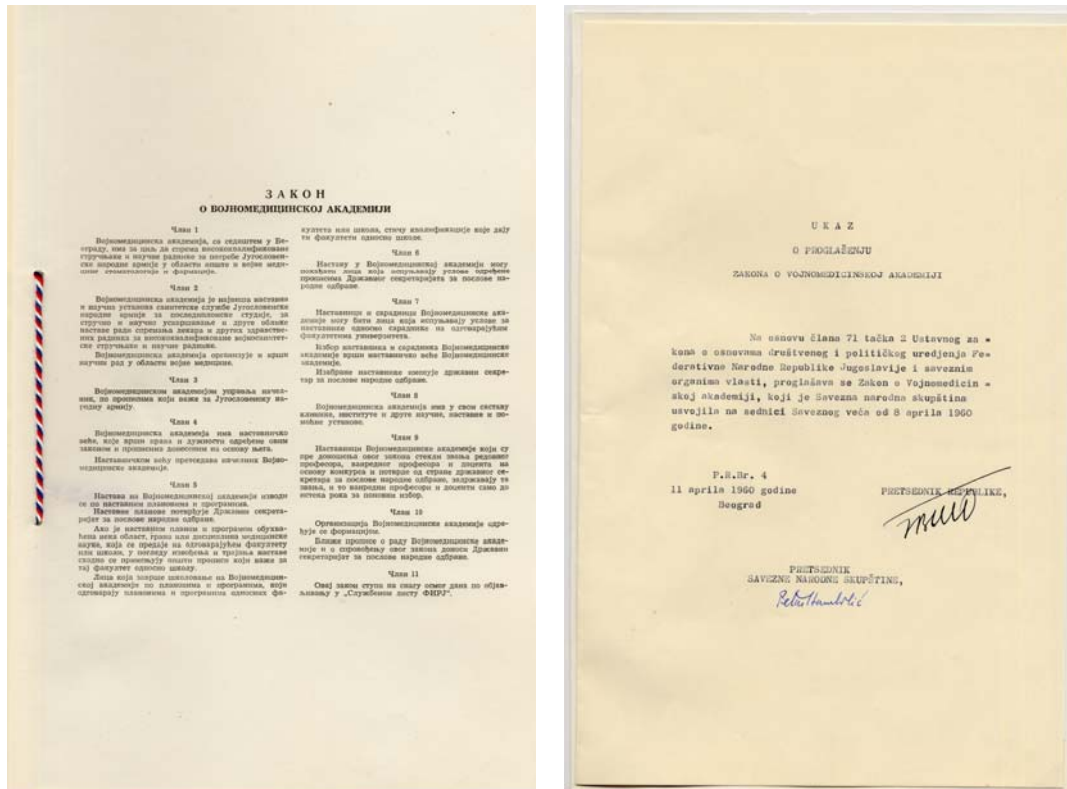


Sl. 2 – Matičari Vojnomedicinske akademije (sleva nadesno): akademik, prof. dr Božidar Lavrič (Medicinski fakultet, Ljubljana), prof. dr Branko Šljivić (Medicinski fakultet, Beograd) i akademik, prof. dr Franjo Kogoj (Medicinski fakultet, Zagreb)

Zahvaljujući novom ustrojstvu, od 1950. godine nastavna, naučna i stručna delatnost VMA odvijala se po svim principima i pravilima visokoškolskih ustanova. Zbog toga je, 10 godina kasnije, Savezna narodna skupština na sednici Saveznog veća 8. aprila 1960. godine donela Zakon o VMA kojim se priznaje njen visokoškolski status, a odgovarajući vidovi njene nastave izjednačavaju sa onima na civilnim medicinskim fakultetima. Ukaz o proglašenju Zakona o VMA potpisao je predsednik Republike Josip Broz Tito 11. aprila 1960, a samo dva dana kasnije, 13. aprila 1960, Zakon je objavljen u Službenom listu FNRJ (slika 3).

Ovaj status VMA naknadno je potvrđen i Zakonom o vojnim školama i naučnoistraživačkim ustanovama JNA iz 1973. godine kojim je ona označena kao najviša zdravstvena, nastavna i naučna ustanova Sanitetske službe JNA sa zadatkom da organizuje i sprovodi poslediplomsku nastavu i druge oblike nastave radi spremanja naučnog i nastavnog kadra, specijalista i stručnjaka iz oblasti opšte i vojne medicine, farmacije i stomatologije i da organizuje i sprovodi naučnoistraživački rad iz ovih oblasti od značaja za odbranu zemlje.

Tokom ovih 60 godina u VMA su organizovani različiti oblici školovanja i usavršavanja ne samo za vojnosanitetski



Sl. 3 – Zakon o Vojnomedicinskoj akademiji (levo) i Ukaz o njegovom proglašenju (desno) iz aprila 1960. godine.

kadar, već i za stručnjake iz zdravstvenih ustanova društvenog i privatnog sektora iz zemlje i regiona. Danas VMA organizuje 44 zdravstvene specijalizacije, 12 užih zdravstvenih specijalizacija i oko 100 različitih programa usavršavanja u oblasti medicine, stomatologije i farmacije namenjenih zdravstvenim radnicima sa srednjom, višom i visokom stručnom spremom, kao i onima sa specijalizacijom.

U VMA su tokom ovih godina odbranjene brojne magistarske i doktorske teze, a rezultati naučnoistraživačkih projekata koji su realizovani u okviru VMA (trenutno ih ima oko 50), publikovani su u najprestižnijim svetskim naučnim časopisima zahvaljujući čemu je naučni potencijal VMA odavno prepoznat i van granica naše zemlje.

U sprovođenju svih stručnih, naučnih i nastavnih aktivnosti koje se danas odvijaju na klinikama i institutima VMA, učestvuje ogroman broj vrhunskih stručnjaka odškolovanih, uglavnom, pod njenim krovom, od kojih oko 240 ima zvanje doktora nauka, a polovina od njih birana je i u neko od nastavnih zvanja.

Vidimo da su pomenuti događaji od pre 60, odnosno 50 godina, odigrali presudnu ulogu u stvaranju sadašnjeg profila

i renomea VMA, i, sasvim sigurno, obezbedili temelje novoformiranoj Visokoj školi integrisanih akademskih studija medicine VMA na kojoj je prošle godine upisana prva generacija studenata-kadeta. Sledeći tradiciju VMA, studijski program Visoke škole koncipiran je tako da budućim vojnim lekarima, pored znanja koje stiču studenti i na drugim medicinskim fakultetima, obezbedi i sticanje znanja i veština koje će im biti neophodni za rad u sanitetskoj službi Vojske Srbije. Pored dodiplomskog studijskog programa akreditovan je i program doktorskih studija, kao i tri akademske specijalizacije, čime su se stekli uslovi za prerastanje Visoke škole u Medicinski fakultet, koji će postati deo Univerziteta odbrane čije je osnivanje u toku.

Verujem da će u godinama koje slede, kada se bude ispisivala istorija razvoja Medicinskog fakulteta Univerziteta odbrane, obavezno biti spomenuti i datumi, odnosno događaji kojima je posvećen ovaj Uvodnik jer oni su, bez sumnje, bili *conditio sine qua non* uspešnog razvoja VMA kao vrhunske naučne i obrazovne institucije u oblasti medicine, stomatologije i farmacije.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија
Тел/факс: +381 11 2669689
vmain1@eunet.rs
vmavsp@hotmail.com

Позив на рекламирање у 2010. години

У прилици смо да вам понудимо могућност оглашавања и рекламирања производа и услуга у часопису „Војносанитетски преглед“ (ВСП). То је сигурно најбољи вид и најзаступљенији начин упознавања евентуалних корисника са вашим услугама и производима.

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области медицине, стоматологије и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампана се на српском и енглеском језику. Часопис излази непрекидно од 1944. године до сада. Једини је часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), на око 100 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи). Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Journal Citation Reports/Science Edition*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbica*.

Цене реклама и огласа у часопису „Војносанитетски преглед“ у 2009. години су:

1.	Оглас у црно-белој техници А4 формата за један број	20 000,00 динара
2.	Оглас у ц/б техници А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	200 000,00 динара
3.	Оглас у боји А4 формата за један број	35 000,00 динара
4.	Оглас у боји А4 формата за целу годину (11-12 бројева)	330 000,00 динара
5.	Оглас у боји на корицама К3 за један број	50 000,00 динара
6.	Оглас у боји на корицама К3 за целу годину (11-12 бројева)	455 000,00 динара
7.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за један број	55 000,00 динара
8.	Оглас у боји на корицама К2 и К4 за целу годину (11-12 бројева)	530 000,00 динара

За сва објашњења, упутства и понуде заинтересовани контактирају редакцију часописа „Војносанитетски преглед“. Средства се уплаћују на жиро рачун код Управе јавних плаћања у Београду број: 840-941621-02 **ВМА (за Војносанитетски преглед или за ВСП), ПИБ 102116082**. Уплатницу (доказ о уплати) доставити лично или поштом (писмом, факсом, *e-mail*-ом) на адресу: Војносанитетски преглед, Црнотравска 17, 11000 Београд; тел/факс: 011 2669 689, *e-mail*: vmain1@eunet.rs или vmavsp@hotmail.com



Dinamička magnetna rezonanca likvorskog toka unutar cerebralnog akvedukta različitim FISP 2D sekvencama

Dynamic magnetic resonance imaging of the cerebrospinal fluid flow within the cerebral aqueduct by different FISP 2D sequences

Miloš A. Lučić*, Katarina M. Koprivšek*, Viktor Till†, Zoran Vesić‡

*Institut za onkologiju Vojvodine, Centar za imidžing dijagnostiku, Sremska Kamenica, Srbija; †Klinički centar Vojvodine, Centar za radiologiju, Novi Sad, Srbija; ‡Ministarstvo odbrane Republike Srbije, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Veliki broj danas raspoloživih radioloških metoda, uključujući kompjuterizovanu tomografiju (KT) i magnetnu rezonancu (MR) ima izvanredan potencijal vizualizacije i delineacije morfologije likvorskih prostora. Cilj rada bio je da se utvrde mogućnosti dve različito akvirirane FISP (*fast imaging with steady state precession*) 2D MR sekvence u proceni intenziteta likvorskog toka kroz normalno prohodan cerebralni akvedukt. **Metode.** Kod 68 zdravih ispitanika – volontera načinjen je pregled mozga na MR uređaju od 1,5 T uz dodatne elektrokardiografski retrospektivno gejtovane FISP 2D sekvence (prvom, koja je sadržana u standardnom softverskom paketu, sa sledećim tehničkim parametrima: TR 40, TE 12, FA 17, Matrix: 192 × 256, Acq 1, i drugom, eksperimentalno razvijenom od strane istraživačkog tima: TR 30, TE 12, FA 70, Matrix: 192 × 256, Acq 1) pozicioniranih u mediosagitalnoj i normalnoj ravni, naknadno rekonstruisanih u kinematografskom (CINE) formatu zatvorene petlje. **Rezultati.** Pregled 2D MR pokazao je normalnu morfologiju mozga sa održanom prohodnošću akvedukta kod svih 68 zdravih volontera. Kinematografske MR studije dobijene obema FISP 2D sekvencama u mediosagitalnoj ravni demonstrirale su mogućnost vizualizacije likvorskog protoka kroz akvedukt, ali je u normalnoj ravni procena intraakveduktalnog likvorskog kretanja bila moguća isključivo eksperimentalno definisanom FISP 2D sekvencom (TR 30, FA 70). **Zaključak.** Promene tehničkih parametara CINE MR studije načinjene upotrebom FISP 2D (TR 30, FA 70) sekvence u normalnoj ravni pokazuju značajno veće mogućnosti u proceni intenziteta intraakveduktalnog likvorskog toka.

Ključne reči:

magnetna rezonanca, snimanje; elektrokardiografija; cerebrospinalna tečnost; mozak, komorni sistem; morfometrija.

Abstract

Background/Aim. A vast majority of current radiological techniques, such as computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have great potential of visualization and delineation of cerebrospinal fluid spaces morphology within cerebral aqueduct. The aim of this study was to determine the possibilities of two differently acquired FISP (Fast Imaging with Steady State Precession) 2D MR sequences in the estimation of the pulsatile cerebrospinal fluid (CSF) flow intensity through the normal cerebral aqueduct. **Methods.** Sixty eight volunteers underwent brain MRI on 1.5T MR imager with additionally performed ECG retrospectively gated FISP 2D sequences (first one, as the part of the standard software package, with following technical parameters: TR 40, TE 12, FA 17, Matrix: 192 × 256, Acq 1, and the second one, experimentally developed by our investigation team: TR 30, TE 12, FA 70, Matrix: 192 × 256, Acq 1) respectively at two fixed slice positions – midsagittal and perpendicular to cerebral aqueduct, displayed and evaluated by multiplegated images in a closed-loop cinematographic (CINE) format. **Results.** Normal brain morphology with preserved patency of the cerebral aqueduct in all of 68 healthy volunteers was demonstrated on MRI examination. Cerebrospinal fluid flow within the cerebral aqueduct was distinguishable on both CINE MRI studies in midsagittal plane, but the estimation of intraaqueductal CSF flow in perpendicular plane was possible on CINE MRI studies acquired with experimentally improved FISP 2D (TR 30, FA 70) sequence only. **Conclusion.** Due to the changes of technical parameters CINE MRI study acquired with FISP 2D (TR 30, FA 70) in perpendicular plane demonstrated significantly higher capability in the estimation of the CSF pulsation intensity within the cerebral aqueduct.

Key words:

magnetic resonance imaging; electrocardiography; cerebrospinal fluid; cerebral ventricles; anatomy, cross-sectional.

Uvod

Iako je tokom dvadesetog veka, pre svega zahvaljujući ubrzanom napretku tehnologije i kompjuterizacije, u medicini postignut izuzetan naučni napredak u sticanju saznanja i našem poznavanju anatomskog supstrata i fiziologije cirkulacije likvora, tek je njegovu zadnju dekadu obeležilo prenošenje ovih saznanja u relativno efikasnu, ali još uvek nesavršenu dijagnostiku i terapiju.

Međutim, uprkos sveobuhvatnim aktivnostima, kako kliničkim tako i eksperimentalnim, na polju unapređivanja saznanja o stvaranju, cirkulaciji i apsorpciji likvora i dalje postoje velike praznine u našem razumevanju bazične fiziologije i patoloških varijacija likvorske cirkulacije sa, posledično, velikim problemima u pouzdanosti dijagnostike i adekvatnosti terapijskog pristupa bolesnicima sa poremećajima likvorske dinamike¹. Ovim se problemima i danas, naročito u radiološkoj obradi i postavljanju dijagnoze, u velikoj meri pristupa sa morfometrijskog, odnosno hidrostatičkog aspekta koji sam po sebi, predstavlja prepreku kvalitetnijoj dijagnozi i zbrinjavanju poremećaja².

Poznato je da veliki broj danas raspoloživih radioloških metoda, uključujući i kompjuterizovanu tomografiju (KT) i magnetno-rezonantno snimanje (MRI), ima izvanredan potencijal vizualizacije i delinacije morfologije likvorskih prostora³. Razvojem različitih dinamičkih magnetno-rezonantnih tehnika, otvoren je potpuno novi prostor za vizualizaciju i analizu kretanja likvora unutar i izvan komornog sistema, omogućavajući dobijanje potpuno drugačije, hidrodinamske informacije⁴.

Likovski tok unutar likvorskih prostora prikazuje se dvema različitim komponentama – *bulk flow*, odnosno masivnim tokom, indukovanim sporom ventrikularnom produkcijom i ekstraventrikularnom apsorpcijom i pulsirajućim tokom, indukovanim snažnim arterijskim potiskom prilikom ulaska krvi u endokranijalne sudove i strukture tokom sistolne faze⁵. Upotrebom MRI tehnika osetljivih na protok, različita istraživanja ukazala su da je pulsirajuće likvorsko kretanje predominantno u odnosu na *bulk flow*, što je rezultovalo bitnim revizijama dotada prihvaćenih modela poremećaja likvorskog toka, koji su tokom niza godina bili utemeljivani samo na komponenti masivnog toka⁶⁻⁹. Kako brojni pokazatelji u istraživanjima i u neposrednoj kliničkoj primeni naglašavaju značaj pulsirajućeg likvorskog toka, metode kojima se brzo, neinvazivno i pouzdano može proceniti tok likvora postaju sve značajnije¹⁰. Rane metode dinamičkog MRI ispitivanja likvora oslanjale su se ili na tehniku snimanja gustine i brzine, ili tehniku prostorne modulacije magnetizacije, zasnovanu na formiranju mnogobrojnih traka saturacije, odnosno gubitka signala, čije se pomeranje može pratiti u funkciji vremena i u cilju procene brzine, ali su ih tehnika maksimalnog defaziranja, bazirana na brzinski enkodiranim FISP 2D sekvencama i tehnika faznog kontrasta, zasnovana na akumulaciji faze od strane spinova koji ulaze u gradijent magnetnog polja, potisnule iz primene¹¹⁻¹⁷. I pored toga što se veliki broj istraživanja bazirao na metodama tehnike faznog kontrasta, tehnika maksimalnog defaziranja poseduje dodatne, nedovoljno iskorišćene potencijale¹⁸⁻²¹. Ona se izvodi

upotrebom brzinski enkodiranih GRE (*gradient recalled echo*) FISP 2D (*fast imaging with steady state precession*) sekvenci i zahteva modifikaciju vremenskog angažovanja i jačine gradijenata magnetnog polja u smislu izmene trajanja i amplitude bipolarnog gradijenta, dok se separacioni pulsevi moraju dodati u cilju postizanja maksimalnog defazirajućeg efekta na protone u pokretu^{22,23}. Pri primeni u mediosagitalnoj ravni, uključuju se dodatni gradijentni pulsevi duž frekventno enkodirane ose, prouzrokujući time senzitivizaciju na protok duž kraniookaudalne osovine^{23,24}. Kada je defaziranje maksimizirano, na mestima protoka likvora javlja se naznačen gubitak signala, odnosno *flow void*, u kontrastu sa stacionarnim ili sporo pokretnim likvorom, koji je svetao²⁵. Naime, pošto se brzina protoka likvora povećava proporcionalno smanjenju površine, a imajući u vidu pulsirajuću i laminarnu prirodu intraakveduktog kretanja likvora, defaziranje svoj maksimum dostiže upravo u akveduktu, koji ima najmanji prečnik u komorskom sistemu. Ovo svojstvo direktno proističe iz Bernulijeve jednačine, s obzirom na to da za konstantan zapreminski protok u cevi, cev sa manjim prečnikom poseduje veću linearnu brzinu protoka od cevi sa većim prečnikom²⁶. Kako je *flow void* fenomen izraženiji upravo srazmerno veličini T2 otežanja, a obrnuto srazmerno debljini preseka, oba svojstva vode ka povećanju gubitka signala, što smo iskoristili u definisanju eksperimentalne FISP 2D sekvence²⁷. Smatrajući informaciju o hidrodinamici likvora ključnom za budući napredak u našem daljem razumevanju patofiziologije toka likvora, kao osnovni cilj istraživanja postavili smo ispitivanje mogućnosti različito akviriranih dinamičkih MR studija cirkulacije likvora u proceni intenziteta likvorskog toka unutar cerebralnog akvedukta u funkciji srčanog ciklusa kod zdravih ispitanika – volontera.

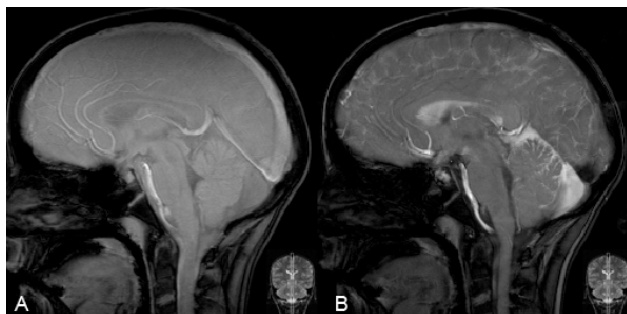
Metode

Istraživanje je, uz prethodnu saglasnost etičkog komiteta ustanove, izvedeno na grupi od 68 zdravih ispitanika – volontera, 43 muškog i 25 ženskog pola, starosti od 20 do 44 godine kod kojih je izvršeno dinamičko MR snimanje cirkulacije likvora u Centru za dijagnostički imaging Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici na MR uređaju jačine polja od 1,5 Tesla (Siemens SP63-4000 i Siemens Avanto TIM) upotrebom cirkularno polarizovanog kalema za glavu.

Pre svakog pojedinačnog dinamičkog MR ispitivanja cirkulacije likvora bio je načinjen orijentacioni MR pregled endokranijskog prostora upotrebom predefinisiranog protokola koji je obavezno sadržao i sledeće sekvence: GRE T1-weighted (W) u sagitalnoj ravni sa sledećim tehničkim parametrima – TR 270ms, TE 6ms, debljina preseka 5mm, FOV 250mm, matriks 192 × 256; turbo spin echo (TSE) T2W/PD u transverzalnoj ravni (TR 4000 msec, TE 93/19 msec, debljina preseka 5–6 mm, FOV 250 mm, matriks 192 × 256); TSE T2W u koronalnoj ravni (TR 4000 msec, TE 93/19 msec, debljina preseka 3 mm, FOV 250 mm, matriks 192 × 256) paralelno sa pravcem moždanog stabla, na koju se pozicioniraju FISP 2D sekvence u mediosagitalnoj ravni; TSE T2W u sagitalnoj ravni (TR 4000 msec, TE 93/19 msec, debljina preseka 3

mm, FOV 250 mm, matriks 192×256), na koju se pozicioniraju FISP 2D sekvence pod uglom od 90° na cerebralni akvedukt.

Dinamičko MR ispitivanje cirkulacije likvora obavljeno je korišćenjem dve različite brzinski enkodirane FISP 2D sekvence na po jednoj fiksnoj poziciji preseka, najpre u mediosagitalnoj ravni, a potom perpendikularno na cerebralni akvedukt sa sledećim karakteristikama: retrospektivno EKG gejtovana FISP 2D (u daljem tekstu FISP 2D 40/17) sekvence: TR 40 msec, TE 12 msec, *flip angle* (FA) 17° , debljina preseka 4–7 mm, matriks 192×256 , akvizicija 1, vreme akvizicije 4 min 9 sec (slika 1a); i retrospektivno EKG gejtovana FISP 2D (u daljem tekstu FISP 2D 30/70) sekvence: TR 30 msec, TE 12 msec, *flip angle* (FA) 70° , debljina preseka 4–7 mm, matriks 192×256 , akvizicija 1, vreme akvizicije 4 min 9 sec (slika 1b).



Sl. 1 – Usporedni prikaz pojedinačnih slika dobijenih tehnikom maksimalnog defaziranja sa retrospektivnim EKG gejtinom akviriranih različitim brzinski enkodiranim FISP 2D sekvencama - FISP 2D 40/17 (A) i FISP 2D 30/70 (B). (u cilju prikaza cirkulacije likvora, serija od 16 slika u različitim fazama srčanog ciklusa prikazuje se u kinematografskom (CINE) modu „zatvorene petlje“, u donjem desnom uglu prikazano je pravilno pozicioniranje FISP 2D sekvenci mediosagitalno na cerebralni akvedukt)

Prva FISP 2D 40/17 sekvenca deo je standardnog softverskog paketa MR uređaja, dok je druga, FISP 2D 30/70 sekvenca eksperimentalno razvijena od strane istraživačkog tima, a kojom smo povećali kontrastnu rezoluciju likvora u odnosu na moždani parenhim sa nepromenjenim vremenom akvizicije.

Obema sekvencama nakon interpolacije dobija se 16 pojedinačnih MR slika koje se, nakon kompjuterske rekonstrukcije (postprocesinga), prikazuju u kinematografskom (CINE) formatu zatvorene petlje.

Retrospektivnom gejtning tehnikom koju smo primenjivali u istraživanju, akviriran je presek debljine od 4–7 mm u različitim ravnima, sa brzinskom senzitivizacijom duž kranio-kaudalne osovine u mediosagitalnoj, odnosno duž anteroposteriorne osovine u perpendikularnoj ravni na akvedukt. Koristili smo klasične elektrokardiografske (EKG) elektrode za praćenje srčane akcije ispitanika, a ne pletizmograf na prstu, s obzirom na to da sistolički pokreti u mozgu uobičajeno prethode sistolnom puls u prstu, što onemogućava adekvatno vremensko praćenje likvorskih pulsacija u mozgu.

Kod svih ispitanika utvrđen je fiziološki volumen komornog sistema sa evidentnim znacima *flow void* fenomena

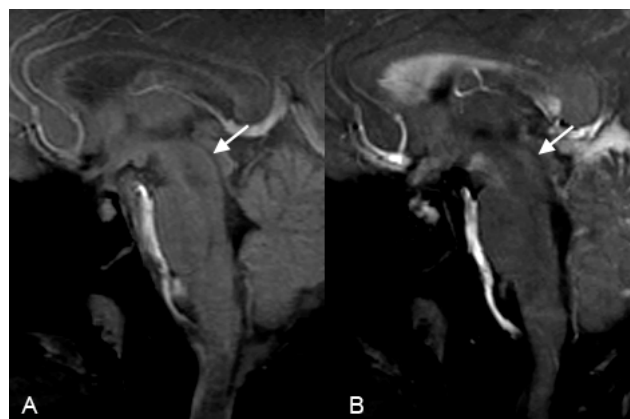
na sekvencama dugog eha unutar akvedukta, što je uzeto kao polazna pretpostavka o postojanju održanog intraakvedukt-nog likvorskog toka.

Komparacija dijagnostičke vrednosti dve FISP 2D sekvence načinjena je na osnovu postojanja ili odsustva informacije o protoku likvora unutar cerebralnog akvedukta, serijom statističkih testova za neparametrijska obeležja - χ^2 testom, Spearmanovim testom korelacije, Kappa testom i *t*-testom parova.

Rezultati

Akvizicijom ispitivanih sekvenci u mediosagitalnoj ravni postigla se vizualizacija intraakveduktalnog protoka, kako na FISP 2D 40/17, tako i na FISP 2D 30/70. Uočeno je da je intenzitet signala protičućeg likvora na FISP 2D 40/17 istovetan, bez obzira na fazu srčanog ciklusa, i tokom sistole i tokom diastole, odnosno i prilikom kaudalnog i kranijalnog usmerenja intraakvedukt-nog toka (slika 2a).

Nasuprot tome, na FISP 2D 30/70 sekvenci (slika 2b), prilikom kaudalnog toka likvora tokom sistole, intenzitet signala postao je snižen, dok tokom diastole, prilikom kranijalnog usmerenja likvorskog toka, njegov je intenzitet signala postajao povišen. Ostvaren kontrast između likvora i okružujućih moždanih struktura na pojedinačnim slikama dobijenim akvizicijom obema FISP 2D sekvencama u mediosagitalnoj ravni bio je vrlo dobar.



Sl. 2 – Na FISP 2D 40/17 (slika 2a) i FISP 2D 30/70 (slika 2b) sekvencama akviriranim u mediosagitalnoj ravni uočava se različit intenzitet signala protičućeg likvora tokom sistole unutar cerebralnog akvedukta (bele strelice), pri čemu je signal likvora gotovo istog intenziteta u odnosu na mozak FISP 2D 40/17 sekvenci (A), dok je na FISP 2D 30/70 (B) signal likvora kaudalnog toka u akveduktu izrazito niskog intenziteta posledično izmenjenim tehničkim parametrima sekvence

Komparacija dijagnostičkih informacija o likvorskome toku unutar cerebralnog akvedukta dobijenih FISP 2D 40/17 i FISP 2D 30/70 sekvencama akviriranim u mediosagitalnoj ravni prikazana je u tabeli 1.

Testom χ^2 za upoređene podatke iz table 1 dobijena je vrednost $r = 8,844$ ($p < 0,01$), dok je Spearmanovim testom korelacije dobijena vrednost $r = 0,361$ ($p < 0,01$). Vrednost Kappa testa iznosila je 0,230 ($p < 0,01$).

Tabela 1
Međusobno ukrštanje FISP 2D 40/17 i FISP 2D 30/70 sekvenci u mediosagitalnoj ravni u odnosu na dobijenu dijagnostičku informaciju o likvorskom toku

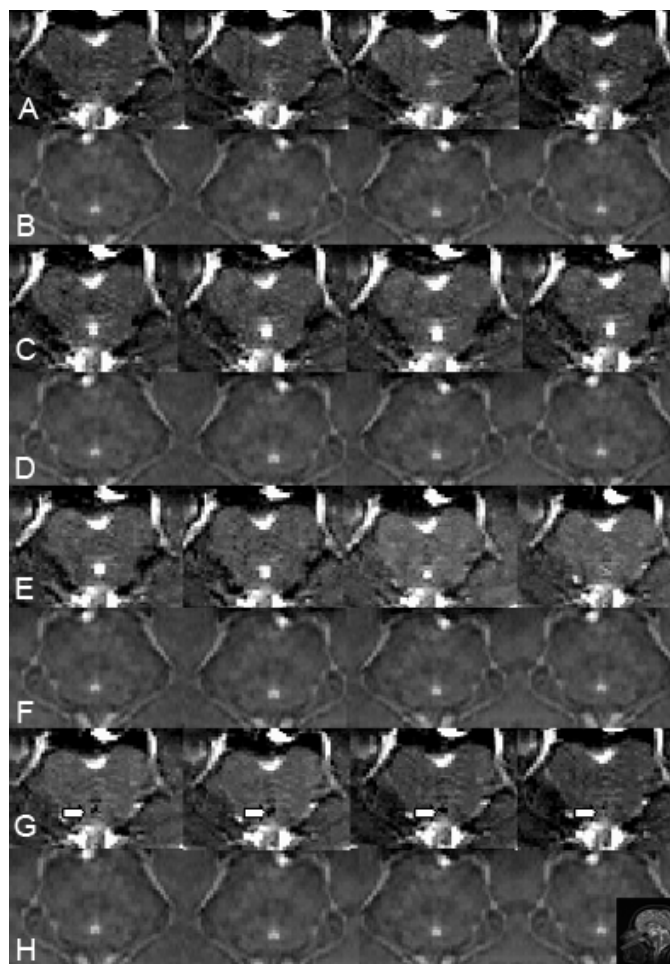
FISP 2D 40/17	FISP 2D 30/70		Ukupno n (%)
	pruža informaciju n (%)	ne pruža informaciju n (%)	
pruža informaciju	61 (89,71)	–	61 (89,71)
ne pruža informaciju	6 (8,82)	1 (1,47)	7 (10,29)
Ukupno	67 (98,53)	1 (1,47)	68 (100)

Ostvaren kontrast između likvora i moždanih struktura na pojedinačnim slikama upotrebom FISP 2D 30/70 sekvence u perpendikularnoj ravni na cerebralni akvedukt bio je odličan, dok se FISP 2D 40/17 sekvencom nije postigao zadovoljavajući kontrast. U perpendikularnoj (aksijalnoj) ravni intraakveduktne alteracije signala protoka u funkciji srčanog ciklusa detektovane su isključivo na FISP 2D 30/70 sekvenci. Ovaj fenomen se ne pokazuje FISP 2D 40/17 sekvencom akviriranom na istovetnom nivou preseka (slika 3).

Komparacija dijagnostičkih informacija o likvorskom toku unutar cerebralnog akvedukta dobijenih FISP 2D (40/17) i FISP 2D (30/70) akviriranih u perpendikularnoj ravni na cerebralni akvedukt prikazana je u tabeli 2.

Testom χ^2 za uporedene podatke iz table 2 dobijena je vrednost $r = 0,031$ ($p > 0,01$), dok je Spearmanovim testom korelacije dobijena vrednost $r = 0,021$ ($p > 0,01$). Vrednost Kappa testa iznosila je $r = 0,001$ ($p > 0,01$).

Dvosmerno testiranje razlike FISP 2D 40/17 i FISP 2D 30/70 sekvence u obe akvirirane ravni na cerebralni akvedukt



Sl. 3 – Komparativni prikaz serija od po 16 pojedinačnih slika dobijenih FISP 2D 40/17

(redovi B, D, F i H) i FISP 2D 30/70 (redovi A, C, E i G) sekvencama, koje posmatrane u kinematografskom modu zatvorene petlje omogućavaju vizualizaciju kretanja likvora. Evidentne su alteracije intenziteta signala na FISP 2D 30/70 sekvenci (bele strelice u redu G) u različitim fazama srčanog ciklusa, niskog tokom kaudalnog kretanja u sistoli i visokog tokom kranijalnog kretanja u diastoli; u donjem desnom uglu prikazano je adekvatno pozicioniranje FISP 2D sekvenci perpendikularno na cerebralni akvedukt

izvedeno je *t*-testom parova (*two tailed*), a rezultati su prikazani u tabeli 3.

uz neophodnost izostavljanja FISP 2D 40/17 sekvence u ovoj ravni iz dijagnostičkog protokola, što će posledično smanjiti

Tabela 2
Medusobno ukrštanje nalaza FISP 2D 40/17 i FISP 2D 30/70 sekvence u perpendikularnoj ravni na akvedukt u odnosu na dobijenu dijagnostičku informaciju o likvorskom toku

FISP 2D 40/17	FISP 2D 30/70		Ukupno n (%)
	pruža informaciju n (%)	ne pruža informaciju n (%)	
pruža informaciju	2 (2,9)	–	2 (2,9)
ne pruža informaciju	65 (95,6)	1 (1,5)	66 (97,1)
Ukupno	67 (98,5)	1 (1,5)	68 (100)

Tabela 3
Dvosmerno testiranje razlike *t*-testom parova primenjeno na dobijene dijagnostičke informacije o likvorskom toku upotrebom FISP 2D 40/17 i FISP 2D 30/70 sekvence u obe ravni akvizicije

Korelisani par sekvenci	Ravan akvizicije sekvenci	n	<i>t</i>	<i>p</i>
FISP 2D 40/17 i FISP 2D 30/70	Mediosagitalna ravan	68	2,546	0,01
FISP 2D 40/17 i FISP 2D 30/70	Perpendikularno na akvedukt	68	38,1	0,001

Diskusija

Opservacija relacije i međusobnog nadopunjavanja načinjenih FISP 2D sekvenci pokazala se neophodnom u proceni intenziteta likvorskog toka unutar cerebralnog akvedukta, imajući u vidu da statističkom analizom utvrđen doprinos upoređivane dve sekvence u odnosu na dijagnostički validnu informaciju o kretanju likvora nije identičan u obe ravni.

Vrlo dobar kontrast između likvora i okružujućeg moždanog parenhima uočen je na pojedinačnim slikama dobijenim upotrebom obe FISP 2D sekvence u mediosagitalnoj ravni. Primenom u mediosagitalnoj ravni i jedna i druga FISP 2D sekvenca, kako FISP 2D 40/17 tako i FISP 2D 30/70 pokazuju dijagnostičku utilitarnost i visok stepen podudarnosti dobijenih informacija o kretanju likvora kroz cerebralni akvedukt, bez značajne prednosti jedne sekvence u odnosu na drugu, čemu u prilog jasno govori i rezultat sprovedenog testiranja razlike. Rezultati pri akviziciji u perpendikularnoj ravni na cerebralni akvedukt drugačiji su i imaju statistički značajnu prednost u dobijenim informacijama FISP 2D 30/70 sekvencom u odnosu na one dobijene FISP 2D 40/17 sekvencom. Kontrast između likvora i moždanog parenhima na FISP 2D 30/70 sekvenci značajno je bolji zbog povećanog ugla ekscitacije, te posmatrajući efekat obe FISP 2D sekvence akvirirane u perpendikularnoj ravni na cerebralni akvedukt. FISP 2D 30/70 ima prednost nad FISP 2D 40/17 sa visokom statističkom značajnošću, omogućavajući procenu prohodnosti cerebralnog akvedukta kod skoro svih ispitanika. Sekvenca FISP 2D 40/17 nije pokazala odgovarajući potencijal prilikom primene u perpendikularnoj ravni na akvedukt, te se pri upotrebi u ovoj ravni ne može smatrati da pruža validne podatke, što koreliše sa drugim istraživanjima načinjenim isključivo upotrebom sekvence ovih karakteristika^{14, 15, 28}. Ovaj podatak, uz statistički jasnu negativnu korelaciju i nizak stepen podudarnosti dobijenih dijagnostičkih informacija, opredeljuje u pravcu dijagnostičke upotrebe isključivo FISP 2D 30/70 sekvence u perpendikularnoj ravni,

vreme izvođenja pregleda za ukupno vreme izvođenja navedene sekvence i potonju interpolaciju. Dinamičke MRI tehnike koje koriste EKG gejting pokazale su veću senzitivnost u ispitivanju likvorskog toka u odnosu na negejtovane ili pseudogejtovane tehnike²⁰. U dinamičkom MR ispitivanju protoka likvora primenjuju se dve forme EKG gejtinga – prospektivni i retrospektivni. U prospektivnoj formi EKG gejtinga broj akviriranih slika u dinamičkoj studiji (CINE *frame rate*) direktno je zavisao od ispitanikovog R-R intervala. Da bi se senzitivisala za nastupajući R-zubac, prospektivno gejtovana akvizicija mora biti okončana oko 200 ms pre sledećeg anticipiranog R zupca ili će on biti promašen zbog efekta vrtložnih struja. To znači da u poslednjih 100–200 ms R-R intervala, u dijastoličnoj fazi, dok je protok retrogradnog smera, uopšte nema prikupljanja podataka o kretanju likvora²⁹. Posledično tome, ispitanici sa srčanom aritmijom nisu idealni kandidati za prospektivno EKG gejtovane studije zbog varirajućeg R-R intervala. Retrospektivni EKG gejting predstavlja tehniku u kojoj se kompjuterski kontinuirano prati R zubac, dok se podaci akviriraju tokom celog srčanog ciklusa i potom retrospektivno “smeštaju” u predefinisani broj slika³⁰. Interval TR je u ovom slučaju podešen prospektivno i nezavisno od R-R intervala, a samim tim i od broja slika usvojenih tokom srčanog ciklusa. Unapred definisan broj signala biva akviriran pre napredovanja faznog gradijenta i uobičajeno iznosi 16 slika. Iako neki autori upotrebljavaju čak 32 slike, s obzirom na to da je odnos signala i šuma (SNR – *signal to noise ratio*) obrnuto proporcionalan broju akviriranih slika, naše iskustvo govori da je broj od 16 slika dovoljan, čak i optimalan za rutinsko ispitivanje, ne samo kvaliteta slike, već i za naknadno prikazivanje slika u kinematografskom modu zatvorene petlje^{17, 29}. Pojedinačno ukupno vreme akvizicije FISP sekvenci sa retrospektivnim EKG gejtingom koje smo primenili u istraživanju iznosi 4 min i 9 s, što je kompetitivan vremenski okvir u odnosu na dosada načinjena istraživanja, čak i u kontekstu činjenice da ovom vremenu treba dodati još oko 2–3 min potrebna za interpolaciju^{17, 18}. Prednost retrospektivnog EKG gejtinga u odnosu na prospek-

ativno je nesumnjivo u tome što se prikupljanje podataka vrši tokom celog srčanog ciklusa. Dodatna prednost retrospektivnog gejtina koja proističe iz prethodne jeste nepostojanje vremenskog džepa, što direktno sprečava stvaranje vrtložnih struja, koje se tokom prospektivnog EKG gejtina redovno stvaraju u periodu brze izmene gradijenata, odnosno u vremenu od minimalno 200 ms pre sledećeg R-zupca, te je zbog te osobine u retrospektivnom gejtingu onemogućeno nastajanje artefakata poreklom od vrtložnih struja^{17,30,31}.

I pored kvalifikacije postojanja protoka, nemogućnost postizanja dovoljno pouzdane kvantifikacije brzine likvorskog protoka tehnikom maksimalnog defaziranja otvara prostor za komplementarnu primenu drugih tehnika upotrebom

faznokontrastnih sekvenci sa inkohrentnim gradijentnim ehoom (PC-GRE) ili faznokontrastnih sekvenci balansirano stabilnog stanja slobodne precesije (PC-bSSFP)³²⁻³⁴.

Zaključak

Dinamičko MR ispitivanje cirkulacije likvora upotrebom FISP 2D sekvenci obezbeđuje neposredne i pouzdane informacije o kretanju likvora unutar cerebralnog akvedukta, uz ograničenje pri akviziciji u perpendikularnoj ravni isključivo na FISP 2D 30/70 sekvencu, koja posledično promeni tehničkih parametara omogućava značajno bolju procenu intenziteta intraakveduktne likvorske toka.

L I T E R A T U R A

- Redžić ZB, Preston JE, Duncan JA, Chodobski A, Szmydynger-Chodobska J. The choroid plexus-cerebrospinal fluid system: from development to aging. *Curr Top Dev Biol* 2005; 71: 1–52.
- Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 10–42.
- Robinson RO. Radiological and other investigative techniques. In: Schurr CH, Polkey CE, editors. *Hydrocephalus*. Oxford: University Press Oxford; 1993. p. 119–38.
- Johnston I, Teo C. Disorders of CSF hydrodynamics. *Child's Nerv Syst* 2000; 16: 776–99.
- Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int* 2004; 45(4): 545–52.
- Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol* 1993; 386: 1–23.
- Baledent O, Gondry-Jouet C, Meyer ME, De Marco G, Le Gars D, Henry-Feugeas MC, et al. Relationship between cerebrospinal fluid and blood dynamics in healthy volunteers and patients with communicating hydrocephalus. *Invest Radiol* 2004; 39(1): 45–55.
- Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, et al. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002; 50(3): 534–43.
- Greitz D, Hannerz J. A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography. *Am J Neuroradiol* 1996; 17(3): 431–8.
- McCormack EJ, Egnor MR, Wagshul ME. Improved cerebrospinal fluid flow measurements using phase contrast balanced steady-state free precession. *Magnetic Resonance Imaging* 2007; 25: 172–82.
- Bergstrand G, Bergström M, Nordell B, Ståhlberg F, Ericsson A, Hemmingsson A, et al. Cardiac gated MR imaging of cerebrospinal fluid flow. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9 (6): 1003–6.
- Edelman RR, Wedeen VJ, Davis KR, Widder D, Hahn P, Shoukimas G, et al. Multiphasic MR imaging: a new method for direct imaging of pulsatile CSF flow. *Radiology* 1986; 161: 779–83.
- Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology* 1989; 171: 841–5.
- Feinberg DA, Mark AS. Human brain motion and cerebrospinal circulation demonstrated with MR velocity imaging. *Radiology* 1987; 163: 793–9.
- Quencer RM. Intracranial CSF flow in pediatric hydrocephalus: evaluation with CINE-MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 601–8.
- Enzmann DF, Pelc NJ. Normal flow patterns of intracranial and spinal cerebrospinal fluid defined with phase-contrast cine MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 467–74.
- Nitz WR, Bradley WG, Watanabe AS, Lee RR, Burgoyne B, O'Sullivan RM, et al. Flow dynamics of cerebrospinal fluid: assessment with phase-contrast velocity MR imaging performed with retrospective cardiac gating. *Radiology* 1992; 183: 395–405.
- Parizel PM, Van den Hauwe L, Van Goethem JW, Van Riet B, De Shepper AM. CSF flow assessment by phase-contrast MRI. *Neuroradiology* 1993; 35(Suppl 1): 47.
- Naidich TP, Altman NR, Gonzalez-Arias SM. Phase contrast cine magnetic resonance imaging: Normal cerebrospinal oscillation and applications to hydrocephalus. *Neurosurg Clin North Am* 1993; 4: 677–705.
- Bhadelia RA, Bogdan AR, Wolpert SM. Analysis of cerebrospinal fluid flow waveforms with gated phase-contrast MR velocity measurements. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 389–400.
- Alperin NJ, Lee SH, Loth F, Raksin PB, Lichtor T. MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology* 2000; 217(3): 877–85.
- Atlas SW, Mark AS, Fram EK. Aqueductal stenosis: evaluation with gradient-echo rapid MR imaging. *Radiology* 1988; 169: 449–53.
- Lučić MA. Dynamic magnetic resonance examination of the cerebrospinal fluid disorders [dissertation]. Novi Sad: University School of Medicine; 2004. (Serbian)
- Njemanžić PC, Beck OJ. MR-gated intracranial CSF dynamics: evaluation of CSF pulsatile flow. *Am J Neuroradiol* 1989; 10: 77–81.
- Enzmann DR, Rubin JB, DeLaPaz R, Wright A. Cerebrospinal fluid pulsation: benefits and pitfalls in MR imaging. *Radiology* 1986; 161: 773–8.
- Arakeri JH. Bernoulli's equation. *Resonance* 2000; 5(8): 54–71.
- Feinberg DA. Modern concepts of brain motion and cerebrospinal fluid flow. *Radiology* 1992; 185: 630–2.
- Haacke EM, Wielopolski PA, Tkach JA, Modic MT. Steady-state free precession imaging in the presence of motion: application for improved visualization of the cerebrospinal fluid. *Radiology* 1990; 175: 545–52.
- Bradley WG, Quencer RM. Hydrocephalus and cerebrospinal fluid flow. In: Stark DD, Bradley WG, editors. *Magnetic resonance imaging*. Mosby; St Louis; 1999. pp. 1483–507.

30. *Spraggins TA*. Wireless retrospective gating: application to cine cardiac imaging. *Magn Reson Med* 1990; 8: 676–80.
31. *Markl M, Leupold J, Bieri O, Scheffler K, Hennig J*. Double average parallel steady-state free precession imaging: optimized eddy current and transient oscillation compensation. *Magn Reson Med* 2005; 54(4): 965–74.
32. *Overall WR, Nishimura DG, Hu BS*. Fast phase-contrast velocity measurement in the steady state. *Magn Reson Med* 2002; 48(5): 890–8.
33. *Scheffler K, Lehnardt S*. Principles and applications of balanced SSFP techniques. *Eur Radiol* 2003; 13(11): 2409–18.
34. *Markl M, Pelc NJ*. On flow effects in balanced steady-state free precession imaging: pictorial description, parameter dependence, and clinical implications. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20(4): 697–705.

Primljen 24. III 2009.
Revidiran 13. V 2009.
Prihvaćen 16. VII 2009.



Prognostički faktori letaliteta kod starih sa vanbolnički stečenom pneumonijom

Prognostic factors of mortality in elderly with community acquired pneumonia

Ivanka Djordjević, Tatjana Pejčić, Ivana Stanković,
Slavica Golubović, Zorica Ćirić

Klinički centar Niš, Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Knez Selo, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Vanbolnički stečene pneumonije (VSP) kod starih pokazuju specifičnu kliničku prezentaciju i višu stopu letaliteta u odnosu na mlađu populaciju. S obzirom na specifičnost procene težine bolesti pri prijemu i njegov značaj za pravilno predviđanje kliničkog toka i ishoda, cilj ovog rada bio je definisanje prognostičkih faktora letaliteta. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 240 bolesnika starosti ≥ 65 godina sa VSP. Kod bolesnika su pri prijemu sagledani demografski podaci, prisustvo pridruženih bolesti, parametri fizikalnog pregleda, radiogram grudnog koša, laboratorijske analize krvi i saturacija krvi kiseonikom (SaO₂). Primenom multivarijantne regresione analize identifikovani su karakteristični prognostički faktori koji su pokazali statističku značajnost u odnosu na smrtnost. **Rezultati.** Poremećaj mentalnog statusa, respiratorna frekvencija ≥ 23 /min i prisustvo bilateralnih pneumoničkih infiltrata identifikovani su kao najznačajniji prognostički faktori letaliteta ($p < 0,001$). Senzitivnost ovih parametara iznosila je 57,89%, specifičnost 100% i tačnost 93,33%. **Zaključak.** Prisustvo identifikovanih karakterističnih prognostičkih faktora pri prijemu ukazuje na nepovoljan klinički tok i ishod vanbolnički stečenih pneumonija kod starih. Starost i pol nisu značajno uticali na letalitet.

Cljučne reči:
pneumonija; stare osobe; prognoza; mortalitet;
faktori rizika.

Abstract

Background/Aim. Community acquired pneumonia in elderly has specific clinical aspect and higher mortality in relation to younger patients. According to specific pneumonia severity assessment on admission and its importance in proper prediction of clinical course and outcome, the aim of this study was defining prognostic factors of mortality. **Methods.** This study included 240 patients aged ≥ 65 years with community acquired pneumonia. On admission, demographic characteristics, underlying diseases, physical symptoms and findings, laboratory values, chest radiography and oxygen blood saturation (SaO₂) were analyzed. Multivariate analysis was used to identify characteristic prognostic factors which showed a statistical significance in relation to mortality. **Results.** Altered mental status, respiratory frequency ≥ 23 /min and the presence of bilateral pneumonic infiltrates were defined as the most important prognostic factors of mortality ($p < 0.001$). These factors displayed 57.89% sensitivity, 100% specificity and 93.33% accuracy. **Conclusion.** The presence of identified characteristic prognostic factors on admission pointed out an adverse clinical course and outcome of community acquired pneumonia in elderly. Age and sex were not significantly associated with mortality.

Key words:
pneumonia; aged; prognosis; mortality;
risk factors.

Uvod

Zbog svoje učestalosti, raznovrsne etiologije, težine kliničke slike, a, ponekad, i nepovoljnog ishoda, pneumonija i danas predstavlja značajan dijagnostički, terapijski i prognostički problem u pulmologiji^{1,2}. Kod osoba starijih od 65 godina, kao i kod osoba sa pridruženim bolestima morbiditet je 2,5–4,5%, a prema stopi letaliteta 16–33% pneumonija predstavlja šesti vodeći uzrok smrti kod starijih osoba^{1,3}.

Radi procene težine bolesti pri prijemu i, na taj način, predikcije kliničkog toka i ishoda vanbolnički stečenih pneu-

monija (VSP), koriste se indeks težine pneumonije (*Pneumonia Severity Index* – PSI), prognostički skor sistem (*confusion, urea, respiratory rate, blood pressure* – CURB), CURB-65 i CRB-65 pravilo^{4,5}. S obzirom na specifičan klinički aspekt pneumonije kod starijih osoba u odnosu na mlađu populaciju, kao prognostički faktori letaliteta identifikovani su: afibrilnost, konfuzija, tahikardija, bilateralni radiološki infiltrati, kao i prisustvo pleuralnog izliva. U značajne prognostičke faktore letaliteta kod starih sa pneumonijom ubrajaju se i PaO₂ < 55 mmHg ili SaO₂ < 90%, AST > 57 mmol/L, smanjena periferna perfuzija, azotemija i razvoj šoka^{6,7}.

Radi što tačnije procene težine pneumonije i predikcije njenog kliničkog toka i ishoda, cilj ovog rada bio je definisanje karakterističnih prognostičkih faktora letaliteta kod osoba starosti ≥ 65 godina sa VSP.

Metode

Ova prospektivno-analička studija sprovedena je u Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu u Knez Selu, Kliničkog cantra Niš, na 240 bolesnika starosti ≥ 65 godina sa dijagnozom VSP, lečenih u periodu od 2005. do 2009. godine.

Po kriterijumima Američkog udruženja za infektivne bolesti (*Infectious Diseases Society of America - IDSA*)⁸ u ispitivanje su bili uključeni bolesnici sa dijagnozom VSP što je podrazumevalo: nalaz novog infiltrata na radiogramu grudnog koša; prisustvo bar jednog od simptoma (kašalj, iskašljavanje, febrilnost) ili prisustvo bar dva od simptoma (dispneja, pleuralni bol, izmenjen mentalni status); auskultatorni nalaz plućne kondenzacije i leukocitoza $> 12 \times 10^9 /L$; nastanak infekcije u uslovima normalnog životnog okruženja; postizanje kliničkog oporavka i radiološke regresije na primenu antimikrobnu terapiju, kao i isključivanje drugačije plućne i vanplućne patologije.

Kod bolesnika pri prijemu sagledani su demografski podaci, prisustvo pridruženih bolesti, parametri fizikalnog pregleda, radiogram grudnog koša i vrednosti hematoloških, biohemijskih parametara krvi i saturacije krvi kiseonikom (SO_2). Step en fizičke aktivnosti određivan je korišćenjem

prosečnih vrednosti korišćen je Studentov *t*-test ili Mann-Whitney test. Kontinuirane promenljive analizirane su kao kategorijske (kada je to bilo potrebno) nakon određivanja *cut-off* tačaka pomoću TG-ROC analize. Primenom univarijantne analize definisani su značajni, a primenom Backward-LR multiple logističke regresije najznačajniji prognostički faktori mortaliteta.

Rezultati

Među 240 analiziranih bolesnika bilo je 154 (64,2%) muškarca i 86 (35,8%) žena, prosečne starosti $73,4 \pm 5,4$ godina. Broj umrlih bolesnika iznosio je 38 (15,8%), dok je broj preživelih bio 202 (84,2%).

Iako je broj umrlih muškaraca bio veći od broja umrlih žena, letalitet bolesnika u odnosu na pol (muškarci 13,0% : žene 20,9%) nije se statistički značajno razlikovao. Prosečna starost bolesnika koji su umrli iznosila je $75,58 \pm 5,8$, a preživelih $72,96 \pm 5,24$ godine. Ova razlika nije bila statistički značajna.

U ispitivanoj grupi bar jednu pridruženu bolest imalo je 226 (94,2%) bolesnika. Kao prognostički faktori letaliteta identifikovani su: hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), kongestivna srčana insuficijencija (KSI), cerebrovaskularna oboljenja (CVO) i hronična bubrežna insuficijencija (HBI), s obzirom da se letalitet bolesnika u odnosu na prisustvo ovih pridruženih bolesti statistički značajno razlikovao ($p < 0,01$ i $p < 0,001$) (tabela 1).

Tabela 1

Prognostički faktori letaliteta u odnosu na prateće bolesti

Prateće bolesti	Ukupan broj (%)	Broj umrlih (%)	Statistička analiza
Preležana pneumonija	36 (15,0)	10 (27,8)	$\chi^2 = 1,15; p = 0,283 > 0,05$ n.s., OR = 1,81; 95% CI 0,68–4,68
HOBP	86 (35,8)	24 (27,9)	$\chi^2 = 13,28; p = 0,000 < 0,001$ OR = 3,98; 95% CI 1,78–8,51
KSI	88 (36,6)	22 (25,0)	$\chi^2 = 7,71; p = 0,005 < 0,01$ OR = 2,83; 95% CI 1,32–6,10
Dijabetes melitus	52 (21,6)	10 (19,2)	$\chi^2 = 0,30; p = 0,586 > 0,05$ n.s., OR = 1,81; 95% CI 0,68–4,68
Malignitet	10 (4,16)	0	Fisher; $p = 0,370 > 0,05$ n.s., Fisher; $p = 0,000 < 0,001$
CVO	30 (12,5)	20 (66,6)	OR = 21,33; 95% CI 7,99–58,34 Fisher; $p = 0,000 < 0,001$
HBI	28 (11,6)	22 (78,6)	OR = 44,92; 95% CI 14,52–146

HOBP- hronična opstruktivna bolest pluća; KSI - kongestivna srčana insuficijencija,
CVO - cerebrovaskularna oboljenja; HBI-hronična bubrežna insuficijencija

skale Karnofsky³, a za određivanje mentalnog statusa i merenje stepena mentalne konfuzije primenjen je test skraćenog mentalnog skora (*Abbreviated Mental Test Score*)².

Definisanje karakterističnih prognostičkih faktora letaliteta kod starih sa VSP izvršeno je poređenjem analiziranih parametara pri prijemu kod preživelih sa istim kod umrlih bolesnika. Oni parametri za koje je konstatovana statistička značajnost smatrani su prognostičkim faktorima letaliteta.

Tokom statističke obrade za poređenje struktura korišćen je Pearsonov χ^2 -test i Fisherov *exact* test. Kod poređenja

Analizom parametara fizikalnog pregleda, kao prognostičke faktore letaliteta identifikovani su poremećaj mentalnog statusa, afebrilnost, tahipneja, tahikardija, hipotenzija i hiposaturacija, jer je uočena statistički značajna razlika letaliteta u odnosu na analizirane parametre ($p < 0,01$ i $p < 0,001$). Primenom TG-ROC analize dobijene granične vrednosti iznosile su: za respiratornu frekvenciju ≥ 23 /min, srčanu frekvenciju ≥ 105 /min, sistolni pritisak ≤ 119 mmHg, dijastolni pritisak ≤ 70 mmHg i $SO_2 \leq 86,63\%$ (tabela 2).

Analiza laboratorijskih parametara krvi ukazala je da se prosečne vrednosti glikemije, uree, kreatinina i albumina

Tabela 2

Prognostički faktori letaliteta u odnosu na parametre fizikalnog pregleda

Parametri fizikalnog pregleda	Ukupan broj (%)	Broj umrlih (%)	Statistička analiza
Poremećaj mentalnog statusa	36 (15,0)	24 (66,6)	$\chi^2 = 77,70; p = 0,000 < 0,001$ OR = 27,14; 95% CI 10,39–72,73
Afebrilnost	184 (76,6)	36 (19,5)	$\chi^2 = 7,08; p = 0,007 < 0,01$ OR = 6,57; 95% CI 1,47–40,86
Respiratorna frekvencija ($\geq 23/\text{min}$)	80 (33,3)	26 (32,5)	$\chi^2 = 23,17; p = 0,000 < 0,001$ OR = 5,94; 95% CI 2,65–13,51
Srčana frekvencija ($\geq 105/\text{min}$)	80 (33,3)	32 (40,0)	$\chi^2 = 49,90; p = 0,000 < 0,001$ OR = 17,11; 95% CI 6,33–48,75
Sistolni pritisak ($\leq 119/\text{mmHg}$)	76 (31,6)	24 (31,5)	$\chi^2 = 19,00; p = 0,000 < 0,001$ OR = 4,95; 95% CI 2,25–10,96
Dijastolni pritisak ($\leq 70 \text{ mmHg}$)	72 (30,0)	22 (30,5)	$\chi^2 = 15,19; p = 0,000 < 0,001$ OR = 4,18; 95% CI 1,93–9,13
SaO ₂ ($\leq 86,63\%$)	44 (18,3)	26 (59,1)	$\chi^2 = 71,73; p = 0,000 < 0,001$ OR = 22,15; 95% CI 8,91–56,25
Smanjena aktivna pokretljivost	94 (39,2)	22 (23,4)	$\chi^2 = 0,75; p = 0,387 > 0,05 \text{ n.s.}$ OR = 0,68; 95% CI 0,30–1,49

SaO₂ – saturacija krvi kiseonikom

statistički značajno razlikuju kod umrlih bolesnika u odnosu na preživjele. Primenom TG-ROC analize dobijene granične vrednosti iznosile su: za glikemiju $\geq 8,60 \text{ mmol/L}$, ureu $\geq 13,35 \text{ mmol/L}$, kreatinin $\geq 128,92 \text{ g/L}$ i albumine $\leq 30,93 \text{ g/L}$ (tabela 3). S obzirom na to da se letalitet bolesnika u odnosu na ove laboratorijske parametre krvi statistički značajno razlikovao ($p < 0,001$), to su hiperglikemija, azotemija i hipoalbuminemija definisani kao prognostički faktori letaliteta.

Sagledavanjem radiograma grudnog koša, kao prognostički faktori letaliteta identifikovani su: bilateralni pneumonični infiltrati i zahvaćenost više od jednog lobusa pneumoničnim infiltratom. Postojala je statistički značajna razlika u

letalitetu kod bolesnika u odnosu na stepen radiološke proširenosti ($p < 0,001$) (tabela 4).

Nakon utvrđivanja značajnih, određeni su najznačajniji prognostički faktori letaliteta (poremećaj mentalnog statusa, bilateralne radiološke promene i respiratorna frekvencija $\geq 23/\text{min}$) prikazani u klasifikacionoj tabeli modela multivarijantne logističke regresije (tabela 5). Kao nezavisne promenljive korišćeni su prognostički faktori koji su pokazali statističku značajnost za predviđanje letaliteta, a kao zavisna promenljiva korišten je konačan ishod bolesti. Specifičnost (procenat tačne predikcije povoljnog ishoda bolesti) ovog modela iznosila je 100%, senzitivnost 57,89%, a ukupan procenat tačne predikcije 93,33% (tabela 6).

Tabela 3

Prognostički faktori letaliteta u odnosu na laboratorijske analize krvi

Laboratorijske analize krvi	Ukupan broj (%)	Broj umrlih (%)	Statistička analiza
Glikemija ($\geq 8,60 \text{ mmol/L}$)	66 (27,5)	22 (33,3)	$\chi^2 = 19,15; p = 0,000 < 0,001$ OR = 4,94; 95% CI 2,26–10,87
Urea ($\geq 13,35 \text{ mmol/L}$)	70 (29,2)	24 (34,3)	$\chi^2 = 23,33; p = 0,000 < 0,001$ OR = 5,81; 95% CI 2,63–12,98
Kreatinin ($\geq 128,92 \text{ mmol/L}$)	62 (25,8)	20 (32,2)	$\chi^2 = 15,30; p = 0,000 < 0,001$ OR = 4,23; 95% CI 1,94–9,27
Albumini ($\leq 30,93 \text{ g/L}$)	62 (25,8)	22 (35,5)	$\chi^2 = 22,28; p = 0,000 < 0,001$ OR = 5,57; 95% CI 2,53–12,35

Tabela 4

Prognostički faktori letaliteta u odnosu na radiološki nalaz

Radiološki nalaz	Ukupan broj (%)	Broj umrlih (%)	Statistička analiza
Bilateralni infiltrati	48 (20,0)	26 (54,2)	$\chi^2 = 62,61; p = 0,000 < 0,001$ OR = 17,73; 95% CI 7,33–43,70
Zahvaćenost više od jednog lobusa	48 (20,0)	27 (56,2)	$\chi^2 = 69,80; p = 0,000 < 0,001$ OR = 21,16; 95% CI 8,56–53,44
Pleuralni izliv	34 (14,2%)	10 (29,4%)	$\chi^2 = 1,34; p = 0,25 > 0,05 \text{ n.s.}$ OR = 1,76; 95% CI 0,72–4,23

Tabela 5

Klasifikaciona tabela modela multivarijantne logističke regresije

Promenljiva	B	SE	Wald	p
Poremećaj mentalnog statusa	3,314	0,924	12,871	< 0,001
Bilateralne radiološke promene	3,119	0,876	12,662	< 0,001
Tahipneja (respiratorna frekvencija $\geq 23/\text{min}$)	2,437	1,008	5,802	< 0,05
Konstanta modela	-4,112	0,756	29,590	< 0,001

B – koeficijent; SE – standardna greška koeficijenta; Wald – značajnost koeficijenta

Tabela 6

Senzitivnost i specifičnost modela multivarijantne logističke regresije

Dobijeno	Očekivano		
	Povoljan ishod	Nepovoljan ishod	Tačnost (%)
Povoljan ishod	202	0	100,00
Nepovoljan ishod	16	22	57,89
Ukupno	218	22	93,33

Diskusija

Kod hospitalizovanih bolesnika sa težim oblicima pneumonije i pridruženim bolestima smrtnost iznosi 5–13%, a kod ekstenzivnih formi sa komplikacijama kreće se i do 50%⁹. Visoka stopa letaliteta prisutna je i kod starijih, kreće se od 9–33%, i posledica je, pre svega, strukturnih i funkcionalnih promena respiratornog sistema usled procesa starenja, kao i prisustva pratećih bolesti¹⁰. U našem ispitivanju utvrđena je visoka stopa letaliteta (15,8%), a s obzirom da prosečna starost umrlih bolesnika nije značajno veća od prosečne starosti preživelih, to godine starosti ne predstavljaju nezavisni prognostički faktor letaliteta, što je u skladu sa istraživanjima drugih autora.

U studiji koju su izvršili Kaplan i sar.¹¹ analizom odnosa letaliteta i pola kod bolesnika starosti ≥ 65 godina, obolelih od VSP, utvrđeno je da muški pol predstavlja bitan prognostički faktor letaliteta. Međutim, u našem istraživanju, iako je broj umrlih muškaraca bio veći od broja umrlih žena, letalitet bolesnika u odnosu na pol (muškarci 13,0% : žene 20,9%) nije se statistički značajno razlikovao.

Kod starijih osoba pridružene bolesti utiču na etiologiju, klinički tok, radiološku rezoluciju i ishod pneumonija^{12,13}.

Restrepo i sar.¹⁴ u studiji sprovedenoj na 744 bolesnika, utvrdili su da infekcije plućnog parenhima imaju nepovoljan uticaj na tok i ishod HOBP, jer dovode do razvoja izraženije tahipneje, respiratorne acidoze i hipoksemije, dekompenzacije srca i smrti. Kongestivna srčana insuficijencija česta je pridružena bolest kod starijih osoba, a s obzirom na razvoj težeg stepena hemodinamskih poremećaja kod obolelih od bronhopulmonalne infekcije, ona predstavlja prognostički faktor lošeg toka i ishoda pneumonije¹⁵. Moždani udar je najčešće neurološko prateće oboljenje kod starijih osoba i značajan faktor rizika u predviđanju letaliteta². Razvoj hiperazotemije i acidobaznog poremećaja krvi u sklopu prateće hronične bubrežne insuficijencije, nepovoljno utiče na klinički tok i ishod pneumonije¹².

Naše ispitivanje ukazalo je na značajno veću stopu letaliteta kod bolesnika sa pridruženim HOBP (27,9%), KSI (25,0%), CVO (66,6%) i HBI (78,6%). Time je, u skladu sa

podacima iz literature, potvrđen njihov značaj kao prognostičkih faktora letaliteta pneumonija.

Posledica involucije imunog sistema kod starijih osoba je neadekvatan odgovor organizma na inflamatorni proces, te su afebrilnost i poremećaj mentalnog statusa česti simptomi atipičnih i dijagnostički teže prepoznatljivih oblika pneumonije¹². To ima za posledicu neblagovremeno uključivanje adekvatne terapije te, stoga, prolongiran i nepovoljan klinički tok bolesti. Garcia i sar.¹⁰, u ispitivanju rađenom 2008. godine na 2 457 bolesnika, ukazali su na značaj ovih parametara kao prognostičkih faktora letaliteta u prvih nekoliko dana hospitalizacije, što su potvrdili i rezultati našeg ispitivanja.

Ubrzana respiratorna frekvencija, tahikardija, arterijska hipotenzija (sistolna i/ili dijastolna) i hiposaturacija pri prijemu česti su klinički znaci kod obolelih od pneumonije i značajni prognostički faktori u akutnoj fazi bolesti^{16–18}. Njihov značaj kao prognostičkih faktora letaliteta uočen je i u našem ispitivanju. Međutim, dobijene granične vrednosti koje predstavljaju faktore rizika veće su u odnosu na vrednosti ispitivanih parametara u sklopu prognostičkih skor sistema koji se primenjuju u kliničkoj praksi. Ova razlika može se objasniti time što je naše ispitivanje obuhvatilo samo stariju populaciju.

Hiperglikemija (≥ 14 mmol/L), hipoalbuminemija (≤ 30 g/L), porast vrednosti uree (≥ 7 mmol/L) i kreatinina ($\geq 1,4$ mg/dL) udruženi su sa visokom incidencijom komplikacija i lošim ishodom pneumonije^{3,17,19–21}. U našem ispitivanju potvrđen je značaj svih ovih parametara kao prediktora lošeg kliničkog toka i ishoda pneumonije. Dobijene su niže granične vrednosti za glikemiju ($\geq 8,6$ mmol/L) i više za ureu ($\geq 13,35$ mmol/L), što je posledica starosne strukture ispitivanih bolesnika.

Iako je samo 20% bolesnika imalo bilateralne radiološke infiltrate i isti toliki procenat bolesnika zahvatanje više od jednog lobusa pneumonijom, uočena je značajna razlika u letalitetu bolesnika zavisno od prisustva, tj. odsustva pomenutih parametara. Značaj radiološke proširenosti pneumoničkih promena kao prognostičkog faktora letaliteta, nezavisno od starosne strukture bolesnika, utvrđen je i u istraživanjima drugih autora¹⁰, a Lim i Macfarlane¹⁸ ukazali su na njegov značaj posebno kod osoba starijih od 75 godina.

Klasifikaciona tabela modela multivarijatne logističke regresije identifikovala je najznačajnije prognostičke faktore letaliteta kod starih sa pneumonijom: poremećaj mentalnog statusa, bilateralne radiološke promene i respiratornu frekvenciju $\geq 23/\text{min}$. Iako je senzitivnost (57,89%) parametara ove tabele niža nego senzitivnost CURB-65 pravila¹⁷, dobijena je značajna tačnost (93,33%) u proceni težine, kliničkog toka i ishoda bolesti^{17,20,21}.

Zaključak

Kod starih osoba (≥ 65 godina sa VSP) najznačajnije prognostičke faktore letaliteta predstavljaju poremećaj mentalnog statusa, respiratorna frekvencija $\geq 23/\text{min}$ i bilateralni radiološki infiltrati. Prisustvo ovih faktora na prijemu sa 93% tačnosti omogućava prognozu nepovoljnog kliničkog toka i ishoda pneumonije.

L I T E R A T U R A

- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730–54.
- British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56(Suppl 4): 1–64.
- Zalacín R, Torres A, Calis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban R, et al. Community acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003; 21(2): 294–302.
- Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: Inpatient and outpatient. *Chest* 2007; 131: 1205–15.
- British Thoracic Society Pneumonia Guidelines Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – 2004 update. *Thorax* 2004; 59: 364–6.
- Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Genin R, et al. Severe community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 24(5): 779–85.
- Campebell SG, Patrick W, Urquhart DG, Maxell DM. Patients with community acquired pneumonia discharged from emergency department according to a clinical practice guideline. *Emerg Med J* 2004; 21: 667–9.
- John GB, Scott FD, Lionel AM, Thomas MF, Daniel MM, Michael JF. Practice guidelines for the management of community - acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347–82.
- Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coli P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757–63.
- Garía Vidal C, Fernández-Sabe N, Carratala J, Díaz V, Verdagué R, Dorca J, et al. Early mortality in patients with community-acquired pneumonia: causes and risk factors. *Eur Respir J* 2008; 32: 733–9.
- Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 766–72.
- Torres A, El Ebiary M, Riquelme R, Ruiz M, Celis R. Community acquired pneumonia in elderly. *Semin Eng Respir Infect* 1999; 14(2): 173–83.
- Feldman C. Pneumonia in elderly. *Med Clin North Am* 2001; 85: 1441–59.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28(2): 346–51.
- Mody L, Sun R, Bradley S. Community acquired pneumonia in older veterans: does the pneumonia prognosis index help? *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(3): 434–8.
- Kothe H, Bauer T, Marre R, Suttorp N, Welte T, Dalhoff K. Outcome of community acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008; 32(1): 139–46.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
- Lim WS, Macfarlane JT. Defining prognostic factors in the elderly with community acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged ≥ 75 yrs. *Eur Respir J* 2001; 17(2): 200–5.
- Djordjević I. Community acquired pneumonia in elderly. In: Pejić T, ed. Modern aspects and the treatment of pneumonia; Proceedings, Niš: Medicinski fakultet; march, 2006. p. 95–102. (Serbian)
- Anjesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118: 384–92.
- Pejić T. Estimation of severity, pneumonia outcome and its treatment. In: Pejić T, ed. Modern aspects and the treatment of pneumonia; Proceedings, Niš: Medicinski fakultet; march, 2006. p. 21–33. (Serbian)

Primljen 25. III 2009.
Revidiran 2. VI 2009.
Prihvaćen 15. VI 2009.



Rizik od pojave lajmske bolesti nakon uboda krpelja

Risk of Lyme disease development after a tick bite

Jovan Mladenović, Radovan Čekanac, Novica Stajković, Milena Krstić

Vojnomedicinska akademija, Institut za epidemiologiju,
Sektor za preventivnu medicinu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. I pored brojnih istraživanja lajmske bolesti (LB) i dalje postoje mnoge nedoumice o ekologiji njenog uzročnika, profilaksi, dijagnostici i lečenju obolelih. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi rizik od pojave LB u odnosu na vreme provedeno u koži i način odstranjivanja krpelja. **Metode.** U periodu od 2000. do 2007. godine obavljeno je prospektivno istraživanje kojim su bile obuhvaćene osobe koje su se javile lekaru zbog uboda krpelja u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA, i koje su praćene na pojavu simptoma rane faze LB do 6 meseci nakon uboda krpelja. Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su relevantni podaci: o mestu boravka i vremenu uboda krpelja, načinu odstranjivanja krpelja, vremenu provedenom u koži, ostacima krpelja u koži (delovi usnog aparata) i ispoljavanju kliničkih manifestacija LB. Vreme koje je krpelj proveo u koži određivano je na osnovu nasisanosti krpelja i epidemioloških podataka. Odstranjeni krpelji su determinisani prema ključu Pomeranceva. Pod stručnim odstranjivanjem krpelja podrazumevano je odstranjivanje krpelja mehaničkim sredstvima od strane stručnog lica, dok su ostali načini odstranjivanja smatrani nestručnim. U statističkoj obradi podataka korišćeni su χ^2 test, Fišerov egzaktni test i izračunavanje relativnog rizika (RR). **Rezultati.** Od 3 126 osoba sa ubodom krpelja, kliničke manifestacije LB ispoljile su se kod 19 (0,61%). U grupi ispitanika, kod kojih je krpelj nestručno odstranjen (829 osoba), obolelo je 17 (2,05%) osoba, dok su u grupi ispitanika, kod kojih je krpelj stručno odstranjen (2 297 osoba) obobile 2 (0,09%) osobe (RR, 23,55; $p < 0,0001$). Oboljenje se najčešće javljalo u grupi ispitanika u kojoj je krpelj nestručno i nepotpuno odstranjivan (2,46%). U grupi ispitanika u kojoj je krpelj nestručno, ali u potpunosti odstranjen oboljenje se javljalo kod 0,89%, dok u grupi ispitanika u kojoj je krpelj stručno odstranjen, ali nepotpuno kod 0,78% slučajeva. Najređe se oboljenje javljalo u grupi u kojoj je krpelj odstranjivan stručno i potpuno (0,05%). Kod osoba kod kojih je krpelj odstranjen u roku od 24 časa, nije zabeleženo obolevanje od LB. Sa vremenom izloženosti dužim od 24 časa, rastao je i apsolutni rizik od nastanka oboljenja. **Zaključak.** U prevenciji LB nakon uboda krpelja važno je da se krpelj što pre odstrani, da se primeni pravilan postupak pri odstranjivanju i da se krpelj odstrani u potpunosti.

Ključne reči:

lajmska bolest; eritem, hronični, migrans; krpelji; borrelia burgdorferi; vreme, faktor.

Abstract

Background/Aim. Despite numerous research of Lyme disease (LD), there are still many concerns about environmental of infectious agent of LD, as well as its prophylaxis, diagnosis and treatment. The aim of this work was to determine the risk of LD in relation to the way of removing ticks and duration of tick attachment. **Methods.** In the period from 2000 to 2007 a prospective study was conducted including persons with tick bite referred to the Institute of Epidemiology, Military Medical Academy, and followed for the occurrence of early Lyme disease up to six months after a tick bite. Epidemiological questionnaire was used to collect relevant information about the place and time of tick bites, the way of a removing tick, duration of tick attachment, remnants of a tick left in the skin (parts of the mouth device) and the signs of clinical manifestations of LD. Duration of tick attachment was determined on the basis of size of engorged tick and epidemiological data. Removed ticks were determined by the key of Pomerancev. Professional removing of attached tick was considered to be removing of tick with mechanical means by healthcare personnel. Fisher's exact test, Chi squares test and calculation of the relative risk (RR) were used for data analysis. **Results.** Of 3 126 patients with tick bite, clinical manifestations of LD were demonstrated in 19 (0.61%). In the group of subjects ($n = 829$) in which a tick was not removed professionally there were 17 (2.05%) cases with LD, while in the group of respondents ($n = 2 297$) in who a tick was removed professionally there were 2 (0.09%) cases with LD after tick bite (RR, 23.55; $p < 0.0001$). The disease was most frequent in the group of respondents with incompletely and unprofessionally removed ticks (2.46%). In the groups of patients with unprofessionally but completely removed ticks LD occurred in 0.89%, while in the group of subjects with a tick removed by an expert, but incompletely in 0.78% cases. The disease occurred rarely in the group with a tick removed completely and professionally (0.05%). There was no case of LD in the group of patients with a tick removed within 24 hours. The longer time of exposure after 24 hours, the higher absolute risk of disease was reported. **Conclusion.** In prevention of Lyme disease it is important to urgent remove a tick, to use a correct procedure of removing and to remove the whole tick without any remnants.

Key words:

lyme disease; erythema chronicum migrans; ixodes; borrelia burgdorferi; time factor.

Uvod

Lajmska bolest (LB) otkrivena je u SAD 1975, a zatim u Evropi i drugim delovima sveta. Njeno otkriće vezuje se za epidemiju „juvenilnog reumatoidnog artritisa“ u području grada Lajma, Konektikat, SAD¹. Rezultati epidemioloških i akaroloških istraživanja ukazali su na povezanost ovog oboljenja sa iksoidnim krpeljima i na njihovu ulogu u transmisiji uzročnika. Ova saznanja potvrđena su 1981. godine, kada je spiroheta *B. burgdorferi*, etiološki agens LB, izolovana iz krpelja *Ixodes scapularis* (SAD), a godinu dana kasnije i iz uzoraka biopsije kožnih lezija, krvi, likvora bolesnika, a zatim i iz *Ixodes ricinus* u Evropi^{2,3}.

Čovek je slučajni domaćin u ishrani krpelja i održavanju *B. burgdorferi* kao uzročnika prirodnožarišne zoonoze. Do uboda krpelja dolazi u prirodi, gde je u proces održavanja *B. burgdorferi* uključen veliki broj životinjskih vrsta: domaće i divlje životinje, mali glodari i ptice⁴. Složena ekologija *B. burgdorferi* otežava prevenciju LB, zbog čega u ovoj oblasti još uvek nisu rešeni brojni problemi. Dosadašnja saznanja pokazuju da osnovne mere prevencije treba usmeriti na krpelje kao vektore, i na čoveka kao njihovog domaćina. Osnovna mera prevencije podrazumeva sprečavanje uboda krpelja, što se postiže uredjenjem biotopa (košenje i spaljivanje trave i niskožbunastog rastinja), upotrebom zaštitnih sredstava (odgovarajuće odeće i repelenata) ili primenom hemijskih sredstava (dezinsekcija)⁵. Mere prevencije od LB najčešće su uslovljene veličinom areala iksoidnih krpelja, ispoljenom sezonskom aktivnošću, kao i određenim navikama i ponašanjem ljudi u prirodi. LB se uglavnom javlja sporadično. Osetljivost na infekciju je opšta, obolevaju osobe oba pola i svih uzrasnih grupa.

Erythema migrans (EM) je tipična i najčešća klinička manifestacija rane faze LB koja se javlja od 7 do 14 (3–32) dana nakon uboda krpelja. Karakteriše se eritematoznom kožnom lezijom koja može biti okrugla ili ovalna, u ravni kože ili blago uzdignuta i čije se dimenzije brzo uvećavaju. Pored kože, zbog diseminacije *B. burgdorferi* tokom rane LB mogu biti zahvaćeni nervni sistem, zglobovi i srce, sa ili bez simptoma i znakova blagog infektivnog sindroma. Danas je poznato da osim klinički manifestnih oblika, *B. burgdorferi* može izazvati i inaparentnu infekciju^{6–8}.

Prva istraživanja rizika od infekcije *B. burgdorferi* u našoj zemlji podrazumevala su dokazivanje prisustva aktivnih i potencijalnih žarišta LB bolesti na određenim lokalitetima. Dokazana je prisutnost krpelja vrste *Ixodes ricinus*, kao i da je on osnovni vektor LB na prostorima bivše Jugoslavije⁹. Proučavana je inficiranost krpelja *B. burgdorferi* na pojedinim lokalitetima grada Beograda¹⁰, a prisutnost rezervoara infekcije dokazana je izolacijom uzročnika iz mišolikih glodara¹¹. Obolevanje od LB je registrovano u skoro svim regionima, a karakteristike epidemijskog procesa su utvrđivane kroz praćenje izloženosti populacije u prirodnim (endemskim) žarištima u toku godine. Na taj način utvrđivane su grupe sa rizikom, vreme rizika i teritorija rizika^{12,13}.

I pored brojnih istraživanja LB i dalje postoje mnoge nedoumice vezane za ekologiju *B. burgdorferi*, profilaksu, dijagnostiku i lečenje obolelih od LB. Mnogo je radova koji

se bave faktorima koji pospešuju transmisiju *B. burgdorferi* sa krpelja na eksperimentalne životinje, ali je malo radova koji se bave rizikom od nastanka infekcije kod ljudi i rizikom od obolevanja od LB nakon uboda krpelja. Dosad objavljene studije pokazuju da sa dužinom vremena koje krpelj provede u koži, raste i rizik od nastanka infekcije kod eksperimentalnih životinja^{14–16}. Većina ovih studija sprovedena je sa krpeljima vrste *I. scapularis*, dok su u Evropi, a samim tim i u našoj zemlji, zastupljeni krpelji *I. ricinus*. Rezultati pomenu-tih studija često se ne slažu kada je u pitanju uticaj načina odstranjivanja krpelja na rizik od pojave infekcije *B. burgdorferi*. Zbog svega toga, ne postoji jasno definisana strategija prevencije LB, a mišljenja stručnjaka u ovoj oblasti su podeljena u vezi profilaktičke upotrebe antibiotika nakon uboda krpelja. Mada se većina njih slaže da antibiotike ne treba rutinski propisivati svim osobama sa ubodom krpelja, i dalje ne postoje jasno definisani kriterijumi na osnovu kojih bi se moglo odrediti kojim osobama treba propisati antibiotike¹⁷.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi rizik od nastanka rane faze LB posle uboda krpelja *I. ricinus* u zavisnosti od načina odstranjivanja i vremena koje je krpelj proveo u koži, kao i da se definišu osobe koje su u povećanom riziku od nastanka oboljenja nakon uboda krpelja.

Metode

U periodu od 2000. do 2007. godine obavljeno je prospektivno istraživanje kojim je obuhvaćeno 3126 osoba, koje su se javile u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA zbog uboda krpelja. Najveći broj među njima (39,12 %) pripadao je kategoriji vojnika i profesionalnih vojnih lica, a zatim kategoriji vojnih penzionera (19,93%). Podatak o ubodu krpelja evidentiran je na osnovu prisustva krpelja ili njegovih ostataka (usnog aparata) u koži ispitanika. U odnosu na pojavu rane faze LB ispitanici su praćeni do šest meseci nakon uboda krpelja. Beležena je pojava lokalizovane infekcije kože u vidu EM i pojava simptoma diseminovane infekcije u vidu multiplih EM lezija, kardiovaskularnih simptoma, neuroloških simptoma, simptoma od strane muskuloskeletnog sistema ili promena na očima. Dijagnoza EM je postavljana na osnovu kliničke slike i epidemioloških podataka. Stručno odstranjivanje krpelja je podrazumevalo da je krpelj iz kože odstranjen mehaničkim putem (pomoću pincete i igle), da je izvršena dezinfekcija mesta uboda alkoholom i da je odstranjivanje obavilo stručno lice u zdravstvenoj ustanovi. Odstranjivanje je smatrano nestručnim kada je krpelj odstranjen samostalno ili od strane drugog nestručnog lica na razne načine (čupanjem, upotrebom raznih hemikalija, pincetom i dr). Osobe sa ubodom krpelja bile su podeljene u dve grupe: prvu grupu ispitanika činile su osobe kod kojih su krpelji iz kože odstranjivani stručno, a drugu grupu oni kod kojih je krpelj odstranjen nestručno. Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su podaci o mestu boravka i vremenu uboda krpelja, načinu odstranjivanja krpelja, vremenu provedenom u koži, ostacima krpelja u koži i ispoljavanju kliničkih manifestacija LB. Vreme koje je krpelj proveo u koži procenjavano je na osnovu nasisanosti krpelja utvrđenom pod mikroskopom i epide-

mioloških podataka (ekspozicija prirodnim staništima krpelja). Odstranjeni krpelji determinisani su do vrste prema ključu Pomeranceva¹⁸. U istraživanju su korišćeni deskriptivni i analitički metod rada.

U statističkoj obradi podataka korišćeni su χ^2 test, Fišerov egzaktan test i izračunavanje relativnog rizika. Za izračunavanje vrednosti ovih testova korišćen je program Epi Info 6. Kao granica statističke značajnosti uzeta je vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

U navedenom periodu, u ambulantu Instituta za epidemiologiju VMA javilo se ukupno 3 126 osoba sa ubodom krpelja. Najveći broj (94,82%) imao je samo jedan ubod, dok su ostali imali dva ili više uboda krpelja. Kod 2 900 (92,8%) ispitanika utvrđena je vrsta krpelja i vreme koje je on proveo u koži, dok su kod 226 (7,2%) ispitanika nađeni samo ostaci krpelja, tako da se vrsta krpelja i vreme njegovog boravka u koži nisu mogli odrediti. Od 3 161 krpelja 3 126 (98,9%) pripadalo je vrsti *I. ricinus*, a 35 (1,1%) vrstama iz roda *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Bophilus*.

Iz tabele 1 vidi se da je krpelj stručno odstranjen kod 73,5% ispitanika, a nestručno kod 26,5%, pri čemu je u prvoj grupi krpelj nepotpuno odstranjen kod 4,1%, a u drugoj kod 15,7% od ukupnog broja ispitanika. Rezultati pokazuju da se ostaci krpelja statistički značajno češće registruju kod nestručnog odstranjivanja krpelja, u odnosu na stručno odstranjivanje (RR, 10,52; CI 95%, 8,82–12,56; $p < 0,0001$).

Od kliničkih manifestacija rane faze LB u našoj studiji registrovali smo jedino EM, kod 19 od 3 126 ispitanika (0,61%), najčešće u grupi ispitanika kod kojih je krpelj nestručno i nepotpuno odstranjen (2,46%), a samo kod jednog (0,05%) ispitanika u grupi u kojoj je krpelj stručno i u celini odstranjen (tabela 2). Pojava EM u grupi ispitanika kod kojih je krpelj nestručno odstranjen u odnosu na ispitanike kod kojih je krpelj stručno odstranjen bila je statistički visoko značajno češća (2,05% prema 0,09%, $p < 0,0001$). Takođe, i u grupi ispitanika kod kojih krpelj nije odstranjen u celosti u odnosu na grupu kod kojih je on u potpunosti odstranjen, pojava EM bila je statistički značajno češća (2,42% prema 0,16%, $p < 0,0001$). U tabeli 2, pored ostalog, vidi se i da je u slučaju stručnog, u odnosu na nestručno odstranjivanje krpelja, pojava EM bila značajno ređa, bez obzira da li je to učinjeno u potpunosti ili ne.

U našoj studiji, takođe, vršili smo procenu načina i uspeha odstranjivanja krpelja kao faktora rizika od nastanka EM (tabela 3). Pokazalo se da je apsolutni rizik od razvoja EM u slučaju nepotpunog vađenja krpelja nešto veći nego u slučaju stručnog vađenja (2,42 prema 2,05), dok je obrnuta situacija bila sa relativnim rizikom (RR 23,55; 95% CI, 5,45–101,72 prema RR 15,19; 95% CI 5,06–45,60), što je u oba slučaja bilo statistički visoko značajno ($p < 0,0001$).

U tabeli 4 prikazani su rezultati povezanosti vremena koje je krpelj proveo u koži ispitanika sa razvojem EM. Veoma je zanimljiv podatak da je kod 45,96% ispitanika krpelj boravio u koži manje od 24 časa i da od njih niko nije imao EM. Uočava se takođe da je kod naših ispitanika sa produženjem vremena boravka krpelja u koži, dolazilo do proporcionalnog

Tabela 1

Povezanost načina sa uspehom odstranjivanja krpelja iz kože u odnosu na ukupan broj ispitanika

Način odstranjivanja krpelja	Broj (%) ispitanika sa uspešno odstranjenim krpeljom		
	Potpuno	Nepotpuno	Ukupno
Stručno	2 168 (69,4)	129 (4,1)	2 297 (73,5)
Nestručno	339 (10,8)	490 (15,7)	829 (26,5)
Ukupno	2 507 (80,2)	619 (19,8%)	3 126 (100%)

Tabela 2

Povezanost načina i uspeha odstranjivanja krpelja iz kože ispitanika sa razvojem migrirajućeg eritema

Uspeh odstranjivanja krpelja	Broj (%) obolelih u odnosu na način i uspeh odstranjivanja krpelja		
	Stručno	Nestručno	Ukupno
Potpuno	1/2 168 (0,05)	3/339 (0,89)	4/2 507 (0,16)
Nepotpuno	1/129 (0,78)	14/490 (2,86)	15/619 (2,42)
Ukupno	2/2 297 (0,09)	17/829 (2,05)	19/3 126 (0,61)

Tabela 3

Način i uspeh odstranjivanja krpelja kao faktori rizika od nastanka migrirajućeg eritema

Način i uspeh odstranjivanja krpelja kao faktori rizika	Rizik od nastanka migrirajućeg eritema kod ispitanika sa ubodom krpelja				
	Oboleli / ubod krpelja	Apsolutni rizik (%)	Relativni rizik (95% CI)	χ^2	p
Nestručno	17 / 829	2,05	23,55 (5,45–101,72)	35,7*	0,0001
Nepotpuno	15 / 619	2,42	15,19 (5,06–45,60)	–	0,0001 [†]

* χ^2 test sa Yatesovom korekcijom; [†] Fišerov egzaktan test

porasta razvoja EM. Posebno je interesantan podatak da je daleko najviše ispitanika, 11 od ukupno 19, sa EM bilo u grupi u kojoj je dužina boravka krpelja u koži bila nepoznata.

Tabela 4

Povezanost dužine boravka krpelja u koži sa razvojem migrirajućeg eritema

Vreme koje je krpelj proveo u koži (h)	Broj (%) ispitanika u odnosu na dužinu boravka krpelja u koži	
	Ubod krpelja	Oboleli
≤ 24	1 437 (45,96)	0 (0,00)
25–48	1 001 (32,02)	3 (0,30)
49–72	299 (9,56)	3 (1,00)
> 72	163 (5,21)	2 (1,23)
Nepoznato	226 (7,23)	11 (4,87)
Ukupno	3 126 (100)	19 (0,61)

U ovoj studiji izvršena je i procena vremena koje je krpelj proveo u koži kao faktora rizika od nastanka EM, što je prikazano u tabeli 5. Dobijeni rezultati pokazali su da je kod

vi povoljni za održavanje iksodidnih krpelja. Izučavanje krpelja kao vektora infektivnih agenasa na našim prostorima počelo je posle II svetskog rata, kroz faunističko-ekološka istraživanja. Sa otkrićem prvog slučaja LB 1987. godine, intenzivirana su istraživanja krpelja koja su se odnosila na ekologiju *B. burgdorferi*. Iz roda *Ixodes* na našim prostorima najznačajnija vrsta je *I. ricinus*, koja učestvuje u održavanju i prenošenju uzročnika LB, meningoencefalitisa, tularemije i erlihioze. Podatak da je 98,9% odstranjenih krpelja iz kože ubodenih osoba pripadalo vrsti *I. ricinus*, ukazuje i na dominantnu zastupljenost ove vrste kod nas. Preostalih 1,1% odstranjenih krpelja je pripadalo vrstama iz roda *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis* i *Bophilus*, za koje nije dokazano da su primarni vektori LB¹⁹.

U prvim godinama nakon otkrića LB kod nas se u zdravstvene ustanove javljalo i do 90% osoba sa nestručno odstranjenim krpeljom, a čak 63% od ukupnog broja sa ispoljenim simptomima LB²⁰. Prema rezultatima naše studije samo 26,5% ispitanika samostalno je odstranjivalo krpelja,

Tabela 5

Dužina boravka krpelja u koži kao faktor rizika od nastanka migrirajućeg eritema

Vreme koje je krpelj proveo u koži (h)	Rizik od nastanka migrirajućeg eritema kod ispitanika sa ubodom krpelja			
	Oboleli / sa ubodom krpelja	Apsolutni rizik (%)	Relativni rizik (95% CI)	<i>p</i> *
> 24 : ≤ 24	8/1 463 : 0/1 437	0,55 : 0	–	0,008
> 48 : ≤ 48	5/462 : 3/2 438	1,08 : 0,12	8,8 (2,11–36,68)	0,004
> 72 : ≤ 72	2/163 : 6/2 737	1,23 : 0,22	5,6 (1,14–27,52)	0,07
Nepoznato : poznato	11/226 : 8/2 900	4,87 : 0,28	17,64 (7,17–43,42)	0,0001

*Fišerov egzaktni test

naših ispitanika boravak krpelja u koži duže od 24 časa značajno povećao rizik od nastanka EM ($p = 0,008$). Rizik od razvoja EM bio je značajno veći ($p = 0,004$) i kod ispitanika kod kojih je krpelj boravio u koži duže od 48 časova, u odnosu na grupu ispitanika kod kojih je krpelj odstranjen za manje od 48 sati (1,08% prema 0,12%; RR, 8,8; CI 95%, 2,11–36,68). I kod ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži duže od 72 časa, u odnosu na ispitanike kod kojih je to vreme bilo kraće, rizik od razvoja EM bio je statistički značajno veći (1,23% prema 0,35%; RR, 5,6; CI 95%, 1,14–27,52; $p = 0,07$). Kada se razmatra uticaj vremena koje je krpelj proveo u koži ispitanika na rizik od nastanka EM posebno je interesantan podatak o velikom riziku od nastanka EM kada je to vreme nepoznato. U ovoj grupi ispitanika taj rizik je, u odnosu na ispitanike kod kojih je vreme boravka krpelja u koži bilo poznato, bio visoko statistički značajno veći, što se vidi iz table 5 (4,87% prema 0,28%; RR, 17,64; CI 95%, 7,17–43,42; $p < 0,0001$).

Diskusija

Poslednjih decenija u svetu se intenzivno izučavaju vektorske bolesti koje se prenose iksodidnim krpeljima, među kojima LB zauzima posebno mesto, jer se obolevanje registruje u preko 150 zemalja širom sveta, sa svih kontinenata. Lajmska bolest je najčešće oboljenje koje prenose krpelji i predstavlja veoma značajan kliničko-epidemiološki problem u svim onim zemljama u kojima su klimatsko-ekološki uslo-

dok je znatno veći broj zatražio lekarsku pomoć. Međutim, kod zaključivanja o postignutom napretku treba imati u vidu činjenicu da je najveći broj naših ispitanika pripadao kategoriji vojnika, koji su zahvaljujući dugogodišnjem i kontinuiranom zdravstvenovaspitnom radu dobro upoznati sa rizikom koji nosi ubod krpelja i njegovo nestručno odstranjivanje. Važan pokazatelj značaja zdravstvenovaspitnog rada je stalni porast broja osoba koje se javljaju lekaru zbog uboda krpelja. Tako, na primer, u periodu našeg istraživanja, na pregled se zbog uboda krpelja 2000. godine javilo 173, a 2007. godine 730 osoba. S obzirom na to da je LB tek nedavno prepoznata kao značajan problem u našoj sredini, intenzivna i kontinuirana edukacija našeg sanitetskog osoblja, pre svega angažovanjem epidemiologa i infektologa, dala je značajne rezultate.

Kod naših ispitanika u toku prvih šest meseci nakon uboda krpelja, od kliničkih manifestacija registrovali smo samo EM, što jasno potvrđuje da je to najčešći oblik ispoljavanja rane faze LB. Jedan od razloga što ni kod ispitanika sa EM u periodu praćenja nismo imali pojavu drugih simptoma ni znakova rane faze LB može biti i pravovremeno započeta antibiotska terapija. Naime, poznato je da adekvatna antibiotska terapija u ranoj fazi LB može uspešno sprečiti diseminaciju *B. burgdorferi*, a samim tim i pojavu drugih kliničkih manifestacija i razvoj kasne faze LB.

Ispoljavanje kliničkih manifestacija rane faze LB u vidu EM kod samo 19 (0,61%) naših ispitanika u skladu je sa rezultatima drugih kliničko-epidemioloških ispitivanja uklju-

čujući i studiju sprovedenu u Konektikatu. Autori pomenute studije ističu da od ukupnog broja osoba sa ubodom krpelja, kod samo 1–3% dolazi do pojave kliničkih manifestacija LB^{19,21}. Ljudi kao svesna bića, najčešće, brzo po ubadanju odstranjuju krpelja iz kože ili se javljaju u nadležnu zdravstvenu ustanovu, što pokazuju i rezultati našeg istraživanja. Ovo je najverovatnije jedan od bitnih razloga za veoma malu učestalost nastanka LB kod ljudi posle uboda krpelja zaraženih *B. burgdorferi*. Dokazano je da, iako postoji opšta osetljivost ljudi na infekciju *B. burgdorferi*, veoma često infektivni proces protiče neprimetno. Prospektivne studije koje su proučavale ovu problematiku pokazale su da iako incidencija pojave LB nakon uboda krpelja može biti veoma mala, 0,6% odnosno 0,8%, serokonverzija kod ovih osoba može biti čak 10 puta češća^{19,21}. U ovoj studiji pojavu antitela prema antigenima *B. burgdorferi* nismo pratili tako da stepen serokonverzije kod naših ispitanika ne možemo uporediti sa rezultatima drugih autora.

Smatra se da nepravilan postupak pri odstranjivanju krpelja (upotreba hemijskih sredstava, gnječenje i kidanje krpelja) može da dovede do izlivanja telesnih tečnosti krpelja, bilo kroz usni aparat u samo mesto uboda, bilo u njegovu neposrednu okolinu²². Ukoliko je krpelj inficiran *B. burgdorferi*, ona na taj način može lakše dospeti u kožu ubodene osobe. U cilju smanjenja rizika od infekcije gotovo svi autori preporučuju da se krpelji odstranjuju mehaničkim putem, pomoću pincete, a da se potom mesto uboda očisti nekim dezinfekcionim sredstvom^{23–25}. Međutim, rezultati pojedinih studija na eksperimentalnim životinjama pokazuju da aplikacija ulja, masti ili preparata koji sadrže aceton (lak za nokte ili lepak) na prikačenog krpelja, kao i uvrtnje i stiskanje krpelja, ne povećavaju rizik od nastanka infekcije²⁶. Autori pomenute, kao i drugih studija, jasno ukazuju da hemijska sredstva ne olakšavaju skidanje krpelja^{26, 27}. Sa skidanjem krpelja pokušalo se i supkutanom davanjem anestetika, ali nisu postignuti zadovoljavajući rezultati²⁸. Zbog svega toga danas prevladava mišljenje da je mehaničko odstranjivanje metoda izbora za odstranjivanje krpelja, a neki komercijalni proizvodi za mehaničko odstranjivanje krpelja mogu poslužiti kao adekvatna alternativa pinceti²⁹.

Prema rezultatima našeg istraživanja, rizik od nastanka rane faze LB, odnosno EM, kod ispitanika koji su samostalno i nestručno odstranjivali krpelja, u odnosu na grupu ispitanika kojima je krpelj odstranjen u zdravstvenoj ustanovi od strane medicinskog osoblja bio je statistički značajno veći. Takođe, i kod ispitanika kod kojih je krpelj nepotpuno odstranjen u odnosu na one kojima je krpelj odstranjen u potpunosti obolevanje je bilo značajno češće.

Piesman¹⁴ u svom radu dokazao je prisustvo *B. burgdorferi* u pljuvačnim žlezdama gladnih krpelja, međutim, i pored toga homogenat pljuvačnih žlezdi ovih krpelja, ukoliko su se hranili manje od 60 časova, nije mogao da izazove infekciju kod belih miševa. Isti autor pokazao je da ni homogenati dobijeni od pljuvačnih žlezda krpelja koji su se hranili manje od 12 časova, ne izazivaju infekciju miševa. Međutim, u istom radu on je utvrdio da homogenati dobijeni od krpelja koji su se hranili 24 časa inficiraju 20% inokulisanih miševa. S druge strane, kada su krpelji hranjeni 36 i više časova homogenati

njihovih pljuvačnih žlezdi inficirali su čak 80% inokulisanih miševa¹⁵. U studiji Shih i sar.³⁰ pokazano je da krpelji koji su prethodno delimično hranjeni mogu da prenesu *B. burgdorferi* na osetljivog domaćina mnogo brže nego potpuno gladni krpelji. Pošto se krpelj nasisa krvi, u periodu od 24–72 časa *B. burgdorferi* penetrira kroz mukozu creva krpelja, diseminira u druga tkiva i njegove salivarne žlezde i prilikom uboda može se inokulisati domaćinu³¹. Kod miševa registrovano je da je za prenos infekcije potrebno da lutka *I. scapularis* provede najmanje 36 sati u koži¹⁵. Međutim, kod *I. ricinusa*, migracija spiroheta u krpelja i transmisija na osetljivog domaćina (sisara) zabeležena je i pre isteka 24 časa od uboda krpelja, čak i kada se krpelj hranio svega 17 časova^{26,32}.

Rezultati naše studije pokazali su da u grupi od 1 437 (45,96%) ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži manje od 24 časa nije registrovana pojava EM, što pokazuje da odstranjivanje krpelja u periodu do 24 časa od uboda kod čoveka može imati protektivni učinak kada je u pitanju rana faza LB. Međutim, ukoliko krpelj ostane prikačen za kožu domaćina duže od 24 časa, rizik od nastanka infekcije *B. burgdorferi* i razvoja EM raste proporcionalno vremenu koje je on proveo u koži čoveka. U tom kontekstu, od posebnog značaja bi mogli biti i rezultati našeg istraživanja koji pokazuju da je rizik od infekcije *B. burgdorferi* kod ispitanika, kod kojih je krpelj boravio u koži preko 48 sati, bio višestruko veći, u odnosu na u grupu ispitanika kod kojih je krpelj u koži proveo manje od 48 sati. Prema tome, nema dileme da stručno vađenje krpelja u prvih 48 sati posle uboda predstavlja ključni faktor u smanjenju rizika od nastanka infekcije *B. burgdorferi* i razvoja rane faze LB.

Interesantan je i podatak iz našeg istraživanja koji pokazuje da rizik od nastanka infekcije *B. Burgdorferi*, kod ispitanika kod kojih je krpelj proveo u koži duže od 72 časa, ne pokazuje značajan porast u odnosu na ispitanike kod kojih je krpelj bio u koži kraći vremenski period. Ovo bi se moglo tumačiti činjenicom da je za prelazak *B. burgdorferi* iz inficiranog krpelja u osetljivog domaćina potrebno određeno vreme, kraće od 72 sata. Nakon tog perioda, ukoliko do tada nije došlo do transmisije *B. burgdorferi* sa inficiranog krpelja na osetljivog domaćina, dalji boravak krpelja u koži ne utiče na porast rizika od nastanka infekcije. Svakako da se prilikom ovog tumačenja mora uzeti u obzir činjenica da je u našoj studiji krpelj boravio u koži duže od 72 sata kod samo 163 ispitanika, i da je kod dvojice došlo do razvoja EM. Naime, ispitivanja sprovedena na eksperimentalnim životinjama pokazala su da se stepen zaštite koji se postiže odstranjivanjem krpelja *I. scapularis* lagano smanjuje do 60 časova, da između 60 i 66 časova dolazi do njegovog dramatičnog smanjenja, a da se nakon 66 časova ne beleži nikakva zaštita odstranjivanjem krpelja¹⁶.

Prema rezultatima našeg istraživanja, pojava EM bila je najčešća (11 od 226 / 4,87%) i rizik od nastanka infekcije *B. burgdorferi* najveći među ispitanicima kod kojih je vreme koje je krpelj proveo u koži bilo nepoznato. Ovu grupu od 226 ispitanika činile su osobe koje su samostalno odstranjivale krpelje, a lekaru su se javile zbog ostatka krpelja u koži. Glavni razlog češće pojave EM u ovoj grupi je istovremeno prisustvo dva faktora rizika – nestručnog i nepotpunog odstranjivanja krpelja, koji se superponiraju. S obzirom na to da

su se osobe iz ove grupe kasno javljale lekaru, logično je pretpostaviti da su ove osobe nedovoljno informisane o riziku koji sa sobom nosi ubod krpelja i da su krpelja primetili tek nakon njegovog dužeg boravka u koži.

Zaključak

Na osnovu rezultata naše studije može se zaključiti da je rizik od pojave rane faze lajmske bolesti nakon uboda krpelja relativno mali (0,61%), i da jedina klinička manifestacija ove fazi bolesti može biti *erythema migrans*. Ostaci krpelja u koži značajno češće registruju se kod nestručnog odstranjivanja kr-

pelja, nego kod stručnog. Osobe koje su samostalno odstranjivale krpelja i osobe kod kojih krpelj nije odstranjen u potpunosti bile su u većem riziku od pojave EM. Boravak krpelja u koži duži od 24 h povećava rizik od pojave EM, a naročito preko 48 sati. Odstranjivanje krpelja u periodu do 24 sata predstavlja najvažniju meru prevencije LB nakon uboda krpelja. Ne preporučuje se upotreba antibiotika nakon uboda krpelja. Primena antibiotika se može razmatrati samo kod osoba koje pripadaju grupama koje su u povećanom riziku od pojave EM (osobe kod kojih je krpelj boravio u koži preko 24 časa ili je vreme boravka krpelja u koži nepoznato ili ukoliko je krpelj odstranjen samostalno ili nepotpuno).

L I T E R A T U R A

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 29: 7–17.
2. Steere AC. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 308(13): 733–9.
3. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease- tick borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1317–9.
4. Burgdorfer W, Schwan GT. Lyme Borreliosis: a relapsing fever- like disease? *Scand J Infect Dis Supp* 1991; 77:17–22.
5. Curran KL, Fish D, Piesman J. Reduction of nymphal Ixodes dammini (Acari: ixodidae) in residential sub urban landscape by area application of insectisades. *J Med Entomol* 1993; 30(1): 107–13.
6. Center for Disease Control and Prevention. Lyme disease - United States, 2001–2002. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 365–9.
7. Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med* 2003; 348: 2472–4.
8. Wormser GP. Early Lyme disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2794–801.
9. Drndarević D, Lako B, Stojanović R, Stajković N, Obradović M, Živanović B, et al. Ixodes ricinus confirmed vector of Lyme Borreliosis in Yugoslavia. *Vojnosanit Pregl* 1992; 49(1): 8–11. (Serbian)
10. Čekanač R. Ixodes ricinus in Borreliae burgdorferi ecology [specialisation]. Belgrade; 1992. (Serbian)
11. Stajković N, Obradović M, Lako B, Drndarević D, Dmitrović R, Djerković V, et al. The first isolation of Borrelia burgdorferi in Apodemus flavicollis in Yugoslavia. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993;43): 99–105. (Serbian)
12. Čekanač R, Stajković N, Đalasan S. Exposure of soldiers to bites of Ixodes ricinus. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993; (43): 80–5. (Serbian)
13. Dmitrović R, Djordjević D, Djerković V, Drndarević D, Antonijević B, Zinković-Lesić Lj, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993;43): 11–21. (Serbian)
14. Piesman J. Dispersal of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi to salivary glands of feeding nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1995; 32(4): 519–21.
15. Piesman J. Dynamics of Borelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. *J Infect Dis* 1993; 167: 1082–5.
16. Piesman J, Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 2002; 39(3): 509–12.
17. Wormser GP, Dattnyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9): 1089–134.
18. Pomerancev BN. Ixodovye klešči. In: Pavlovski EH, editor. Fauna SSSR: Paukoobrazovanie. Leningrad: Akademii nauk SSSR; 1950. p. 37–92.
19. Drndarević D, Stajković N, Dmitrović R, Obradović M, Lako B, Djerković V, et al. Ecology of Borrelia burgdorferi. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993; (43): 33–44. (Serbian)
20. Dmitrović R. Yugoslav researchs contribution to the study of Lyme disease [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 1991. (Serbian)
21. Fabrer H, van der Linden SM, Sawin MJ, Gern L, Zhiona E. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991; 163: 305–10.
22. Gammons M, Salam G. Tick removal. *Am Fam Physician* 2002; 66(4): 643–5.
23. Oteo JA, Martínez de Artola V, Gómez-Cadiñanos R, Casas JM, Blanco JR, Rosel L. Evaluation of methods of tick removal in human ixodidiasis. *Rev Clin Esp* 1996; 196(9):584–7. (Spanish)
24. Gern L. The biology of the Ixodes ricinus tick. *Ther Umsch* 2005; 62(11): 707–12.
25. Fingerle V, Wilske B. Ticks, tick bites and how best to remove the tick. *MMW Fortschr Med* 2006; 148(25): 30–2.
26. Kahl O, Janetzky-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de Boer R. Risk of infection with Borrelia burgdorferi sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal ixodes ricinus and the metod of tick removal. *Zentralbl Bakteriol* 1998; 287: 41–5.
27. De Boer R, van den Bogaard AE. Removal of attached nymphs and adults of Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 1993; 30(4): 748–52.
28. Lee MD, Sonenshine DE, Counselman FL. Evaluation of subcutaneous injection of local anesthetic agents as a method of tick removal. *Am J Emerg Med* 1995; 13(1): 14–6.
29. Stewart RL, Burgdorfer W, Needham GR. Evaluation of three commercial tick removal tools. *Wilderness Environ Med* 1998; 9(3): 137–42.
30. Shib CM, Spielman A. Accelerated transmission of Lyme disease spirochetes by partially fed vector ticks. *J Clin Microbiol* 1993; 31(11): 2878–81.
31. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1093–101.
32. Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of Borrelia burgdorferi sensu stricto and Borrelia afzelii in Ixodes ricinus ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002; 2: 3–9.

Primljen 24. III 2009.
Revidiran 07. V 2009.
Prihvaćen 13. VII 2009.



Monitoring of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation

Praćenje infekcije citomegalovirusom posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze

Nada Kuljić-Kapulica*, Dragana Stamatović†, Dejana Savić*,
Dragutin Jovanović*, Ljiljana Tukić†, Nebojša Andjelković‡

Military Medical Academy, *Institute of Microbiology, †Clinic of Hematology, Belgrade, Serbia; ‡Clinical Center Kragujevac, Department of Hematology, Kragujevac, Serbia

Abstract

Background/Aim. More than 90% of worldwide population is infected with human cytomegalovirus (CMV), one of the most common agents which complicate immunocompromised patients. Viral infections, in particular CMV ones are still a major cause of mortality and morbidity after stem cell transplantation (SCT). Monitoring is performed by detecting CMV-Ag or virus DNA in peripheral blood. Risk factors are donor/recipient CMV status, type of transplant and acute graft versus host disease. The aim of the study was to determine the extent of validity of CMV infection monitoring after transplantation as a reliable parameter of further CMV replication course in patients with hematopoietic stem cell transplantation. **Methods.** A total of 49 patients with stem cell transplantation were studied prospectively during a 2-year period after transplantation for the presence of CMV DNA. Polymerase chain reaction (PCR) CMV DNA was performed on 222 full blood samples using Cobas Amplicor assay. **Results.** Activation of CMV was detected in 10/49 (20.48%) of the patients. The median posttransplantation time for the first positive PCR result was 6 weeks for the stem cell transplant patients. Viremia became negative in all the cases after the antiviral therapy with ganciclovir. **Conclusion.** Our data show that the level of CMV-DNA load at the time of initial CMV detection after transplantation could be a possible predictor for further course of CMV replication in patients receiving hematopoietic stem cell.

Key words: cytomegalovirus; transplantation, homologous; polymerase chain reaction.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Citomegalovirus (CMV) spada u najčešće uzročnike infekcija kod imunokompromitovanih osoba, dok je više od 90% svetske populacije inficirano ovim virusom. Virusne infekcije, posebno infekcije sa CMV čest su uzrok morbiditeta i mortaliteta posle transplantacije matičnih ćelija (*stem cell transplantation* – SCT). Praćenje ovih infekcija sprovodi se detekcijom virusnog antigena ili virusne DNK u perifernoj krvi. U faktore rizika spadaju CMV status donora i recipijenta, tip transplantata i akutno odbacivanje grafta. Cilj ove studije bio je da se utvrdi u kojoj meri je praćenje CMV viremije posle transplantacije validan parametar daljeg toka CMV replikacije kod bolesnika posle transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. **Metode.** U ovom 2-godišnjem ispitivanju praćeno je 49 bolesnika posle transplantacije matičnih ćelija hematopoeze na prisustvo CMV DNA. Ukupno 222 uzorka krvi ispitivano je testom PCR Cobas Amplicor. **Rezultati.** Aktivacija CMV virusa dokazana je kod 10/49 bolesnika (20,48%). Srednje vreme pozitivnog testa bilo je šest nedelja posle transplantacije matičnih ćelija. Viremija je bila negativna posle primenjene terapije ganciklovikom. **Zaključak.** Dobijeni rezultati pokazuju da je praćenje CMV viremije posle transplantacije dobar pokazatelj daljeg toka CMV replikacije kod bolesnika posle transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

Ključne reči: infekcija, cytomegalovirus; transplantacija, homologna; polimeraza, reakcija lanaca.

Introduction

Human CMV is a common infection with 40% to 100% of adults seropositive in different geographic and socioeconomic populations. In common with other herpesvirus infec-

tions, primary infection which is often asymptomatic in the healthy host is followed by latency. CMV latency is maintained in several tissues including mononuclear cells and salivary glands. Persistent viral excretion and recurrences often result from the reactivation of a latent virus, although

reinfection with another strain of CMV can sometimes occur, particularly in the immunocompromised individuals. In the immunocompromised host, a primary CMV infection, reactivation and reinfection can thus occur and are all associated with a significant morbidity and mortality. Although the immunocompromised populations at greatest risk of CMV infection and disease are those with deficient cellular immunity, this often accompanies neutropenia during the period of maximal bone marrow suppression in patients receiving chemotherapy for malignant disease and before bone marrow engraftment in a stem cell transplantation (SCT) recipient¹.

In solid organ transplant recipients (whether they are seropositive or seronegative for CMV) the most common source of virus is a transplanted organ, even in those such as liver transplant recipients who receive large volumes of (potentially infected) blood by transfusions. In contrast, the maximal risk of CMV disease in SCT recipients is associated with reactivation of their own latent virus (i.e. in seropositive recipients).

Until recently CMV was the single most important pathogen in SCT (and, indeed, other transplant) recipients, occurring in about 50% of patients. The incidence in the early post-transplant phase is now decreasing markedly as a result of the widespread use of chemoprophylaxis^{2,3}. The aim of the study was to determine the extent of validity of CMV infection monitoring of the transplantation as a reliable parameter of further CMV replication course in patients with hematopoietic stem cell transplantation.

Methods

A total of 49 patients who had undergone SCT at the Department of Hematology, Military Medical Academy between 2006 and 2007 were included in the study. Out of that number 29 patients were male and 20 female. All recipients were CMV immunoglobulin G (IgG) positive before transplantation (R+). CMV positive donors were chosen for CMV positive recipients, while one patient was R+ but received an organ from a CMV IgG negative donor (D-).

Condition therapy in most patients was according to the disease and consisted either of busulfan (four doses of 1mg/kg of body mass on days -7 to -4) and cyclophosphamide (two doses of 60 mg/kg of body mass on days -3 and -2). Oral acyclovir was administered in all cases at dosage of 400 mg four times a day for prophylaxis of herpes simplex virus infection until day 100 after SCT. The CMV-seropositive patients received a transplant from a seropositive donor, and one patient received a transplant from a seronegative donor.

The recipients of an allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplant who were at least 9 years of age were screened for the presence of CMV in peripheral blood specimens. Screening was performed at least one weekly posttransplant for up to 12 months. In our institution first peripheral blood leukocytes were screened for pp65 antigenemia. Since 2005 CMV DNA screening by PCR (Roche Diagnostics) has been undertaken, in addition to pp65 antigenemia. Here are the data with PCR test.

Totally 222 whole blood samples were collected from 49 SCT patients. Collection of serial blood samples started within the first month posttransplantation. For this screening, we used PCR for CMV DNA in peripheral blood leukocytes. The patients were eligible for the study if CMV was detected by PCR assay within the first 100 days after SCT.

Two millilitres of the same whole blood samples were processed for the extraction of plasma and stored at -70°C for the PCR analysis. The PCR assay was performed by using a Cobas Amplicor CMV Monitor test platform. In this procedure, plasma DNA was extracted and the amplified product detected by hybridization to a labeled oligonucleotide probe which comprises a sequence of 365 nucleotides located in the amino terminus of the CMV DNA polymerase gene. A CMV quantitation standard amplicon was added to each specimen, and the final PCR product was measured by a colorimetric reaction with a lower detection limit of 400 copies/ml of plasma^{4,5}.

A preemptive antiviral approach was based on the results of the PCR test. Ganciclovir therapy was initiated and terminated as seemed necessary by the physicians in charge.

The positive patients received intravenous ganciclovir at a dose of 5 mg/kg every 12 hours for 2-3 weeks.

If CMV was undetectable in peripheral blood by the end of induction treatment, the study was discontinued. The course was continued if screening remained positive or if a patient redeveloped antigenemia.

Results

We retrospectively investigated the course of CMV-DNA load in plasma after SCT with regularly available follow-up samples transplanted between 2006 and 2007 in Military Medical Academy.

Indications for SCT were in accordance with the criteria shown in table 1 and most patients had stem cells from peripheral blood.

Table 1
Diagnostic indications for stem cell transplantation (SCT)

Indications for SCT	No of patients
Acute myelogenous leukemia (AML)	15
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	9
Hodgkin disease (HD)	6
Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	5
Multiple myeloma	4
Chronic myeloid leukemia (CML)	3
Aplastic anemia (AA)	3
Syndroma myelodysplasticum (MDS)	2
Solid tumors	2

A total of 222 blood samples from 49 patients who had undergone an allogeneic SCT (mean 5 samples per patient; range 2 to 9) were analyzed. CMV viremia was diagnosed in 10 (20.41%) patients by the PCR (10 of 222 samples). CMV infection was diagnosed by the PCR in a median of 42.8 days (range 27 to 62 days).

Viral load was between 5.37×10^2 to 1.34×10^5 copies/mL.

A total of 10 patients received ganciclovir therapy based on the results of the PCR test, while 9 patients had CMV disease with non specific symptoms and one D+R+ patient developed reactivation with gastrointestinal disease and relapsed.

Viremia became negative in all the cases after the anti-viral therapy with ganciclovir.

Higher levels of CMV DNA seemed to be associated with CMV-related symptoms and a significant decrease in viral load was observed following the anti-viral therapy.

Not all patients with CMV positive DNA and reactivation develop clinical disease. It is the degree and the rate of CMV replication that predict impending CMV disease and, thus, the need for specific treatment.

However, it is generally accepted that higher CMV DNA copy levels or an increasing trend in viral loads predict clinical progression to a disease or clinical relapse.

Discussion

While management of CMV infection in the peritransplant period has improved in recent years, this herpes virus remains a significant cause of morbidity and mortality in both children and adults. Current strategies aimed at reducing CMV disease in transplanted patients are focused on a) identifying the most appropriate donor, b) universal antiviral prophylaxis, c) improved surveillance accompanied by preemptive therapy and d) therapy which encompasses both pharmacological and immune modulated therapy.

Allograft recipients are at particularly high risk for severe CMV disease during the phase of profound combined immunodeficiency, which usually lasts 3 to 4 months after SCT. The introduction of prophylactic or preemptive antiviral drug treatment during this early posttransplantation period resulted in a marked reduction of the incidence of CMV pneumonia⁶⁻⁸.

Although CMV disease after SCT may present merely as a non-specific febrile illness, viremic spread to involve the viscera is the commonest manifestation. In SCT and heart-lung recipients, CMV most commonly manifests as pneumonia, with a mortality of 30-60% in both groups⁹.

CMV causes a direct lytic infection of cells and tissue damage but there is a considerable evidence that immunologically mediated damage may be the major pathogenic mechanism of CMV pneumonitis.

Given the mortality attached to CMV disease, every attempt should be made to obtain the diagnosis early in the clinical course of disease. This not only allows therapy to be started promptly but also prevents unnecessary (and potentially toxic) therapy in those without CMV disease.

The quantity of CMV in blood correlates with the likelihood of developing CMV disease in SCT recipients but high viral loads, although temporally associated with disease, provide no prognostic information¹⁰.

Early detection of viremia can be made by an antigen assay or by the PCR. Polymerase chain reaction can be used for the detection of CMV in a variety of specimens, including blood, plasma and extracts of mononuclear cells.

In our study, the PCR-CMV-test-guided strategy for the initiating of preemptive therapy (any positive result) resulted in an incidence of CMV disease before day +100 of 20.48% rate.

This assay detect free virions in plasma with high level of sensitivity.

Because a low CMV viral load is highly significant in the context of SCT, the primary objective should be on improving sensitivity. Therefore, in our study detection >400 CMV DNA copies/mL (lower detection limit of Cobas Amplicor CMV Monitor test) were defined as positive results. In our patients viral load was between 5.37×10^2 to 1.34×10^5 cop/mL.

Our data from a 2-year clinical study are in agreement with those already reported by other authors¹¹.

There are some results that have been reported from a major US transplant center where the incidence of CMV disease in allogeneic stem cell transplantation recipients during the first 100 days posttransplant fell from 38% to 5% over an approximate 19-year interval. In some European countries rates of CMV disease were 13% to 2.2%¹².

The most common clinical manifestations of CMV disease in allogeneic bone marrow transplant (BMT) recipients are pneumonitis and gastrointestinal disease. We had one patient with gastrointestinal symptoms.

Principal clinical variables associated with high risk for CMV disease include a donor and recipients CMV status, donor-recipient histocompatibility, a conditioning regimen used for a recipient, and the type of immunosuppression used after transplant. The risk of early CMV infection (first 100 days after transplant) is relatively high in D+/R- BMT; it is also elevated in R+ transplants^{13,14}.

The length of preemptive therapy of CMV infection selected for this trial was a maximum of 3 weeks in order to reduce the risk for adverse events, late CMV disease, and antiviral drug resistance. Previous data indicated that preemptive treatment based on sensitive CMV assays permitted initiation of therapy at an early stage of CMV infection, and treatment longer than 4 weeks was thus rarely necessary¹⁰. Furthermore, the risk for late CMV disease increases with the duration of prior antiviral drug therapy. Ganciclovir is a potent inhibitor of CMV replication, and the intended use of this agent is thought to impair the reconstitution of posttransplantation CMV-specific cellular immunity, which plays an important role in mediating protection from CMV infection and CMV disease^{15,16}.

The best management strategy for CMV infection and disease in immunocompromised individuals depends upon several factors: the diagnostic tests available, a risk for disease and a likely outcome of disease. For BMT recipients risks for disease are high and the outcome is poor.

Our data show that the level of CMV-DNA load at the time of initial CMV detection after transplantation could be a possible predictor for the further course of CMV replication in a patient receiving hematopoietic stem cell.

Conclusion

The success of CMV prevention during an early post-transplant period and the improvement of CMV disease management are partly attributed to the advancement in diagnostic

virology. The development and the widespread implementation of a sensitive, specific, and reliable diagnostic assay for CMV detection is essential in achieving these goals. Moreover, the introduction of viral load quantification has greatly improved the clinical utility of diagnostic virology.

R E F E R E N C E S

1. *Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al.* Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplant: importance of viral load in T-cell immunity. *Blood* 2003; 101: 407–14.
2. *Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF.* Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 647–57.
3. *Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, et al.* Randomised multicenter trial of foscarnet versus ganciklovir for pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 1159–64.
4. *Solano C, Munoz I, Gutierrez A, Farga A, Prosper F, Garcia-Conde J, et al.* Qualitative plasma PCR assay (AMPLICOR CMV test) versus pp65 antigenemia assays for monitoring cytomegalovirus viremia and guiding preemptive ganciklovir therapy in allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3938–41.
5. *Gimeno C, Solano C, Latorre JC, Hernandez-Boluda JC, Clari MA, Remigia MJ, et al.* Quantification of DNA in plasma by an automated real-time PCR assay (cytomegalovirus PCR kit) for surveillance of active cytomegalovirus infection and guidance of preemptive therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2008; 46(10): 3311–8.
6. *Hebart H, Einsele H.* Clinical aspects of CMV infection after stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2004; 65(5): 432–6.
7. *Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Aretisyan G, Sparrelid E, Aschan J, et al.* Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91(1): 78–83.
8. *Ljungman P.* CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: S70–2.
9. *Huisman C, van der Straaten HM, Canninga-van Dijk MR, Fijnbeer R, Verdonck LF.* Pulmonary complications after T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation: low incidence and strong association with acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(8): 561–6.
10. *Gerna G, Lilleri D, Caldera D, Furione M, Zenone Bragotti L, Alessandrino EP.* Validation of a DNAemia cutoff for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(10): 873–9.
11. *Gor D, Sabin C, Prentice HG, Vyas N, Griffiths PD, Emery VC.* Longitudinal fluctuation in cytomegalovirus load in bone marrow transplant patients: relationship between peak virus load, donor/recipient serostatus, acute GVHD and CMV disease. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 597–605.
12. *Ruell J, Barnes C, Mutton K, Foulkes B, Chang J, Cavet J, et al.* Active CMV disease does not always correlate with viral load detection. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 55–61.
13. *Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, et al.* Risk factors for treatment failures in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant* 2002; 25: 757–63.
14. *Boeckh M, Nichols WG.* The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004; 103: 2003–8.
15. *Lim ZY, Cook G, Johnson PR, Parker A, Zuckerman M, Marks D, et al.* Results of a phase I/II British Society of Bone Marrow Transplantation study on PCR-based preemptive therapy with valganciclovir or ganciclovir for active CMV infection following alemtuzumab-based reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2009; 33(2): 244–9.
16. *Einsele H, Kappa M, Grigoleit GU.* CMV-specific T cell therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40: 71–5.

Received on March 25, 2009.
Accepted on May 19, 2009.



Otoakustičke emisije u ispitivanju sluha kod dece

Otoacoustic emissions in hearing screening in children

Snežana Babac*, Mirjana Petrović Lazić*, Milica Tatović*,
Vesna Stojanović-Kamberović†, Zoran Ivanković*

*Kliničkobilnički centar "Zvezdara", Klinika za otorinolaringologiju, Beograd, Srbija;

†Dom Zdravlja "Zvezdara", Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Prevencija posledica nagluposti postiže se ranim ispitivanjem kohlearne funkcije kod novorođenčadi, ali i kontinuiranim praćenjem sluha u ranom detinjstvu. Cilj ove studije bio je da se ispita pouzdanost i izvodljivost otoakustičkih emisija (OAE) u ispitivanju sluha kod dece, proceni učestalosti i vrste oštećenja sluha i preciziraju etioloških faktora ovih oštećenja. **Metode.** U studiji je ispitano 133 dece, uzrasta od 2 do 7,5 godina, na oba uva metodom tranzitornih (TEOAE) i distorzionih (DPOAE) otoakustičkih emisija. Pre izvođenja ovih testova svoj deci rađen je otoskopski pregled. U slučajevima negativnog ishoda bilo kog testa i/ili odstupanja otoskopskog nalaza od normale na makar i jednom uvu, zakazivana je audiološka procena da bi se potvrdilo ili isključilo oštećenje sluha. **Rezultati.** Kod 85% dece otoskopski nalazi i rezultati testiranja sluha bili su obostrano uredni. Na dodatno audio-loško ispitivanje upućeno je 15% dece. Uočen je visok stepen korelacije između otoskopskog nalaza i rezultata selektivnog testiranja (za TEOAE slaganje 95%, za DPOAE 93%). Kod urednog nalaza na timpanometriji najčešće bio je uredan i rezultat selektivnog testiranja. Senzitivnost testa TEOAE iznosila je 94,12%, specifičnost 78,95%, dok je senzitivnost testa DPOAE bila 87,50%, a njena specifičnost 75%. Naglupost je bila prisutna kod 6,76% dece, konduktivna kod 6,01%, a senzorineuralna kod 0,75%. Konduktivna naglupost bila je posledica hroničnog sekretornog otitisa kod 25% dece, a adhezivnog procesa u srednjem uvu kod 8,33%. Senzorineuralna naglupost bila je posledica primene ototoksičnih lekova. **Zaključak.** Testovi TEOAE i/ili DPOAE pouzdane su, neinvazivne, lako i brzo izvodljive metode ispitivanja sluha kod dece.

Ključne reči:

sluh, ispitivanje; sluh, poremećaj; osetljivost i specifičnost; deca, predškolska; preventivno-medicinska zaštita.

Abstract

Background/Aim. Prevention of the consequences of hearing loss can be accomplished by early hearing screening of the cochlear function in newborns, but also with continuous hearing screening in the early childhood. The aim of this study was to investigate the reliability and feasibility of otoacoustic emissions (OAE) in hearing screening in children, evaluate the frequency and type of hearing loss and determine etiological factors of these losses. **Methods.** In the study, 133 children, aged 2 to 7.5 years, were tested on both ears with transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and distortion-product otoacoustic emissions (DPOAE). Before screening tests all children had undergone otoscopic examination. If children had not passed either or both hearing screening tests and/or abnormal otoscopic findings in at least one ear, audiological evaluation was scheduled to confirm or exclude hearing loss. **Results.** Eighty-five percent of children passed the hearing and otoscopic screening bilaterally. For additional audiologic tests 15% of children were referred. Agreement between otoscopic examination and screening tests was very good (agreement for TEOAE 95%, for DPOAE 93%). The results showed that normal tympanograms were very likely to be associated with normal screening tests. Sensitivity of TEOAE test was 94.12%, specificity 78.95%, while DPOAE sensitivity was 87.50% and specificity 75%. Hearing loss was found in 6.76% of the cases, conductive in 6.01% and sensorineural in 0.75%. Conductive hearing loss was a consequence of chronic otitis media with effusion in 25% of the cases, and a consequence of adhesive process in the middle ear in 8.33% of cases. Sensorineural hearing loss was a consequence of using ototoxic medications. **Conclusion.** TEOAE and/or DPOAE tests are reliable, noninvasive, and feasible methods for hearing screening in childhood.

Key words:

hearing tests; hearing disorders; sensitivity and specificity; child, preschool; preventive medicine.

Uvod

Čulo sluha ima veliki značaj jer omogućava učenje govora, jezika, ostvarivanje komunikacije, što predstavlja važan izvor podsticanja kognitivnog, emocionalnog i socijalnog razvoja. Oštećenje ovoga čula dovodi do ugrožavanja svih ovih potencijala. Oštećenja sluha u dečijem uzrastu relativno su česta pojava. Dominantan broj čine konduktivne nagluposti usled različitih inflamatornih procesa srednjeg uva. Smatra se da čak 70% dece ima jednu ili više epizoda upale srednjeg uva do svog trećeg rođendana¹. Hronični sekretorni otitis najčešći je uzrok oštećenja sluha kod dece i najčešća indikacija za hirušku intervenciju². Nelečeni ili neadekvatno lečeni ovi patološki procesi mogu dovesti do reverzibilnih oštećenja srednjeg ili unutrašnjeg uva. Upravo su ovo razlozi neophodnosti što ranije detekcije, kako bi terapija bila adekvatna i pravovremena.

Prevenција posledica nagluposti postiže se ranom detekcijom oštećenja kroz programe skrininga sluha. Programi skrininga sluha kod novorođenčadi sa uspehom se sprovode u velikom broju zemalja širom sveta već oko 20 godina, zbog mogućnosti brze i jednostavne procene kohlearne funkcije uz minimalne troškove^{3,4}. Time je omogućena detekcija svih kongenitalnih ili perinatalno stečenih oštećenja sluha. Međutim, određen broj oštećenja sluha nije prisutan na rođenju. Usled toga postoji potreba za kontinuiranim praćenjem sluha u ranom detinjstvu kako bi se sprečio negativan uticaj nagluposti.

U novije vreme sve više autora bavi se izučavanjem uticaja patoloških poremećaja srednjeg uva na otoakustičke emisije (OAE)⁵⁻¹¹. Ho i sar.⁶ u radu na ranom otkrivanju oštećenja sluha kod dece uzrasta do pet godina poredili su rezultate skrining timpanometrije i tranzitorne otoakustične emisije (TEOAE). Objavili su da je metoda tranzitornih otoakustičkih emisija pouzdana u detekciji i senzorneuralnih i konduktivnih nagluposti. Otoakustičke emisije mogu se registrovati kod uredne funkcije srednjeg i unutrašnjeg uva, dok su nasuprot tome odsutne ili redukovane kod oštećenja kohlee i/ili srednjeg uva, pa čak i blažeg stepena. S obzirom na to da u dečijem uzrastu najčešći uzrok nagluposti čine bolesti srednjeg uva, pokrenuta je ideja da se otoakustičke emisije pokušaju primeniti i u ovoj uzrasnoj grupi (1-7 godina). Umesto ranije primenjivanog dvofaznog protokola – skrining timpanometrijom i skrining audiometrijom, kada uzrast to dozvoli, od četvrtе godine života, primenjivala bi se samo jedna objektivna elektrofiziološka metoda, metoda otoakustičkih emisija za koju uzrast ne predstavlja ograničavajući faktor¹².

Cilj našeg istraživanja bio je da se ispita pouzdanost i izvodljivost primene otoakustičkih emisija u ispitivanju sluha kod dece, proceni učestalosti i vrste oštećenja sluha i preciziraju etioloških faktora ovih oštećenja.

Metode

Uzorak istraživanja predstavljala su deca iz dečijeg vrtića "Duga" u Beogradu, izabrana metodom slučajnog izbora. Ukupno je pregledano 133 dece uzrasta od 2 do 7,5 godi-

na u periodu od 1.4.2008. do 31.05.2008. godine. Ispitivanje je vršeno u izolovanoj prostoriji da bi buka koja može negativno uticati na ishod skrining testova bila svedena na minimum. Pre izvođenja skrininga sva deca bila su otoskopski pregledana. U slučaju prisutnog opturantnog cerumena merenje je vršeno tek nakon njegovog uklanjanja. Za registrovanje otoakustičkih emisija korišćen je minijaturni automatizovani aparat Echoscreen-TDA (nemačkog proizvođača Fischer-Zoth). U ispitivanju TEOAE kao stimulus primenjivani su nelinearni klikovi intenziteta 85 dB SPL. Registrovanje četiri para pikova TEOAE odgovarajućih amplituda ukazivalo je na uredan nalaz (na displeju aparata „PROŠAO TEST“). Ako je za predviđeno, unapred određeno vreme statističkim algoritmom registrovano manje od četiri para pikova, TEOAE test bio je pozitivan na oštećenje sluha („PAO TEST“).

Kod izvođenja testa distorzionе otoakustičke emisije (DPOAE), Echoscreen kao stimuluše koristi ponavljanje dva tona tačno određene frekvencije (f_1 i f_2), i intenziteta $L_1 = 59$ dB SPL i $L_2 = 50$ dB SPL pri čemu je odnos $f_2/f_1 = 1,2$. Distorzione otoakustičke emisije ispitivane su na $F_{DP} = 2 f_1 - f_2$, odnosno 2 kHz; 2,5 kHz; 3,2 kHz i 4 kHz. Prolaz DPOAE testa pokazivao je da ispitanik ima urednu funkciju spoljašnjih slušnih ćelija na najmanje tri od četiri različita frekventna regiona kohlee. Negativan ishod testa pokazivao je da na najmanje dva od četiri frekventna opsega nema značajnog DPOAE odgovora koji se može detektovati. Prolaz na pojedinačnoj frekvenciji ukazivao je na normalan sluh u specifičnom opsegu.

Obe vrste evociranih otoakustičkih emisija (TEOAE, DPOAE) primenjivane su bez obzira na ishod one druge. Tokom ispitivanja mereno je vreme trajanja TEOAE i DPOAE na svakom uvu. Kada je rezultat bilo kog testa bio negativan („PAO TEST“) zakazivana je audiološka procena. Takođe, audiološka dijagnostika savetovana je i ako su testovi bili uredni, a otoskopski nalaz odstupao od normale. Roditelji su savetovani da decu dovedu što ranije na kontrolu (u roku od nekoliko dana), da bi se ustanovilo o kom se patološkom procesu radi i da bi se uporedili rezultati testova (TEOAE, DPOAE) sa rezultatima standardnih kliničkih audioloških procedura (timpanometrijom i/ili audiometrijom). U audiološkoj dijagnostici, primenjivali smo, osim anamneze i standardnog kliničkog otorinolaringološkog (ORL) pregleda, timpanometriju (Madsen Zodiak 201) da bi smo potvrdili ili isključili poremećaj na nivou srednjeg uva ili disfunkciju Eustahijeve tube, a po potrebi i tonalnu liminarnu audiometriju (Madsen Orbiter 922). U proceni rezultata skrininga, timpanogram tipa A smatrali smo za uredan nalaz funkcije srednjeg uva i prolaz na testu (pritisak između -100 dPa i +50 dPa). Nasuprot tome, ravan timpanogram tipa B i negativan pritisak u srednjem uvu, timpanogram tipa C, smatrani su za poremećaj funkcije srednjeg uva i pad na testu. U izračunavanju senzitivnosti i specifičnosti TEOAE i DPOAE poredili smo rezultate ovih testova sa nalazima timpanometrije. Deca sa disfunkcijom Eustahijeve tube i sekretornim otitisom praćena su uz odgovarajuću terapiju do šest meseci. Prva tri meseca sekretorni otitis lečen je konzervativnom terapijom, na osnovu mikrobiološke obrade uzetih uzoraka iz nosa – anti-

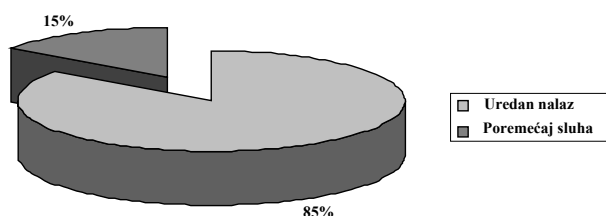
bioticima, u slučajevima sa alergijskim rinitisom antihistaminicima i kortikosteroidnim sprejevima, dekonjestivima za oralnu ili lokalnu primenu i mukolitikima uz intenzivne vežbe za tube. Kod neuspeha konzervativnog lečenja primenjivano je, u zavisnosti od procene kliničkog i audiološkog nalaza, odgovarajuće hirurško lečenje (adenoidektomija, ređe tonziloadenoidektomija, implantacija aeracionih cevčica uz adenoidektomiju).

Dobijeni podaci obrađeni su statističkim paketom SPSS za Windows 10.0. Korišćene su metode deskriptivne statistike (aritmetička sredina, standardna devijacija) i analitičke statistike (Pirsonov χ^2 test, korelacija ranga). U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

Rezultati

Ispitivanje je bilo sprovedeno kod 133 dece na oba uva, od toga kod 52 dečaka i 81 devojčice. Iako je u istraživanju bilo više devojčica (61% : 39%), razlika učestalosti u odnosu na pol nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 3,116$; $df = 1$; $p > 0,05$). Prosečan uzrast ispitanika bio je $4,9 \pm 1,38$ godina.

Analiza rezultata pokazala je da je najveći broj dece imao uredan otoskopki nalaz i dobre rezultate na skrining testovima (TEOAE + DPOAE) obostrano (slika 1). Prosečno vreme potrebno za izvođenje skrining testova po uvu, za TEOAE bilo je 27,21 s, a za DPOAE 41,98 s (tabela 1). Vreme potrebno za izvođenje TEOAE bilo je prosečno tri puta duže kod dece koja su pala nego kod dece koja su prošla na testu ($64,54 \pm 25,12$ s : $21,42 \pm 23,12$ s). Takođe, vreme potrebno za izvođenje DPOAE bilo je prosečno četiri puta duže kod dece koja nisu prošla na testu u odnosu na onu koja su prošla ($124,36 \pm 52$ s : $30,45 \pm 25,47$ s).



Sl. 1 – Rezultati ispitivanja sluha skrining testovima

Otoskopski nalaz nakon uklanjanja cerumena odstupao je od normale u proseku kod oko 15% slučajeva. Uočen je visok stepen slaganja rezultata otoskopskog nalaza i ishoda skrining testova. Prosečno slaganje rezultata TEOAE testa i otoskopskog nalaza bilo je 95%, dok je za DPOAE iznosilo 93%. Između ishoda testova TEOAE i DPOAE nije bila zabeležena statistički značajna razlika. Rezultati ovih testova slagali su se kod pozitivnih nalaza 98,3%, a kod negativnih 92,3% ($\chi^2 = 1,382$; $df = 1$; $p > 0,05$). Deca koja su prošla testove najčešće su imala uredan timpanogram tipa A. Za razliku od njih, deca koja nisu prošla testove TEOAE i DPOAE, češće su imala timpanograme tipa C, a najčešće timpanograme tipa B ($\chi^2 = 14,621$; $df = 2$; $p < 0,01$) (slike 2 i 3). Spirmanov koeficijent korelacije ρ , pokazao je da značajan uticaj na ishod testova TEOAE i DPOAE imaju otoskopki nalaz i timpanometrija. Kako su u svim situacijama izračunati predznaci korelacionih koeficijenata bili pozitivni, to znači da otoskopki nalaz koji odstupa od normale i timpanometrija tip B i C utiču na loše rezultate na testovima TEOAE i DPOAE, tj. na pad na njima (tabela 2).

Tabela 1

Analiza utrošenog vremena potrebnog za izvođenje skrining testova

Metode	Broj ispitanika	Vreme po uvu (s)		
		min.	max.	$\bar{x} \pm SD$
TEOAE	133	3,45	112,50	$27,21 \pm 22,67$
DPOAE	133	8,50	218,00	$41,98 \pm 38,06$

TEOAE – tranzitorne otoakustične emisije; DPOAE – distorzionne otoakustične emisije

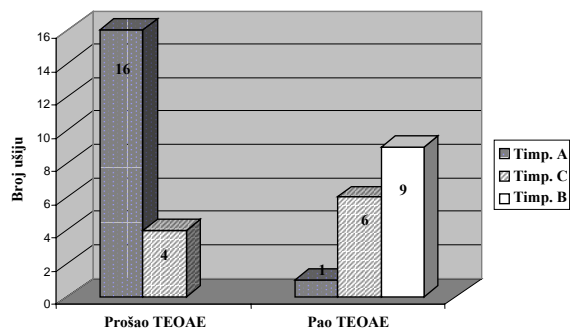
Tabela 2

Korelacija rezultata TEOAE, DPOAE, timpanometrije i otoskopskog nalaza odgovarajuće strane

Metoda		Metoda			
		TEOAE	DPOAE	Timpanometrija	Otoskopski nalaz
TEOAE	ρ	1,00	0,877**	0,651**	0,578**
	p	1,00	0,000	0,003	0,000
	n	133	133	36	133
DPOAE	ρ	0,877**	1,00	0,540*	0,537**
	p	0,000	1,00	0,017	0,000
	n	133	133	36	133
Timpanometrija	ρ	0,651**	0,540*	1,00	0,570*
	p	0,003	0,017	1,00	0,011
	n	36	36	36	36
Otoskopski nalaz	ρ	0,578**	0,537**	0,570**	1,00
	p	0,000	0,000	0,011	1,00
	n	133	133	36	133

TEOAE – tranzitorne otoakustične emisije; DPOAE – distorzionne otoakustične emisije;

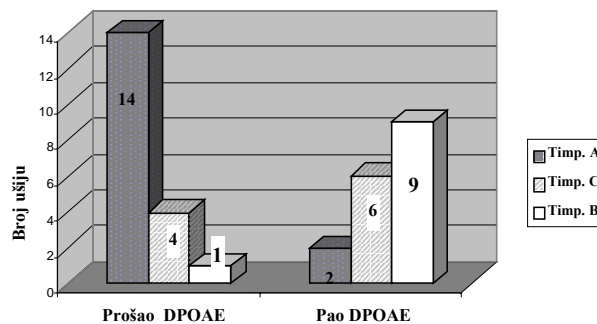
ρ – Spirmanov koeficijent korelacije; p – verovatnoća: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n – broj ispitanika



Sl. 2 – Ishod testa tranzitornih otoakustičkih emisija (TEOAE) u odnosu na timpanometriju (Timp.)

Senzitivnost TEOAE u odnosu na timpanometriju bila je 94,12%, a specifičnosti 78,95%. Za test DPOAE prosečna senzitivnost bila je 87,50%, a specifičnost 75%. Vrednost lažno negativnih rezultata za TEOAE test bila je 5,88%, a lažno pozitivnih 21,05%. Za test DPOAE ove vrednosti bile su 12,50% i 25%.

Od 133 ispitanika, ukupna naglupost (ako uzmemo u obzir i kratkotrajne konduktivne nagluposti usled pojave cerumena u spoljašnjem slušnom hodniku i kratkotrajne disfunkcije Eustahijeve tube) bila je u 37 (27,82%) slučajeva. Opturantni cerumen u spoljašnjem slušnom hodniku bio je prisutan kod 16 (12,03%) dece, kod 10 dece obostrano, a kod šestoro jednostrano. Nakon uklanjanja cerumena kod 13 (9,77%) dece otoskopski nalaz bio je uredan (7 obostrano, a 6 jednostrano), a samim tim i rezultati skrininga. Kod tri slučaja otoskopski nalaz odstupao je od normale (uvučene bubne opne sa naglašenom vaskularizacijom). Od preostala 24 ispitanika, šest nije došlo na zakazano audiološko ispitivanje. Ispitali smo ukupno 18 dece (36 ušiju). Nakon sprovedene odgovarajuće medikamentne i hirurške terapije i praćenja dece u periodu od šest meseci, potvrdili smo određenu vrstu i stepen nagluposti kod devetoro dece (6,76%), a kod preostalih devetoro dece radilo se o prolaznoj disfunkciji Eustahijeve tube ili o kratkotrajnom prisustvu sekreta u ušima (tabela 3).



Sl. 3 – Ishod testa distorzionih otoakustičkih emisija (DPOAE) u odnosu na timpanometriju (Timp.)

Konduktivno oštećenje sluha bilo je prisutno kod osmoro dece (6,01%), a sensorineuralno kod jednog (0,75%) (tabela 4). Konduktivna naglupost bila je posledica hroničnog sekretornog otitisa kod šestoro (25%) dece (obostrano), a adhezivnog procesa u kavumu timpani kod dvoje (8,33%). Obostrana sensorineuralna naglupost bila je posledica primene ototoksičnih lekova (gentamicin).

Diskusija

Primarni značaj uvođenja skrininga je mogućnost ranog otkrivanja poremećaja sluha i ranih intervencija koje dovode do smanjivanja ili prevencije štetnog uticaja nagluposti na razvoj govora, jezika i inteligencije¹³⁻¹⁵.

Univerzalni skrining pre polaska u školu praktičan je i sprovodi se u mnogim zemljama¹⁶. Za razliku od novorođenčadi, o skriningu sluha kod dece primenom OAE postoji malo podataka u literaturi. Klinička primena OAE uglavnom se bazira na otkrivanju poremećaja sluha koji su posledica lezija na nivou kohlee. S obzirom na to da patološki procesi srednjeg uva dovode do slabljenja stimulusa koji evocira OAE, a i samog odgovora OAE, očigledno je da ova metoda može naći primenu i u skriningu na poremećaje srednjeg uva koji su veoma česti kod dece. Rezultati brojnih studija poka-

Tabela 3

Etiološki faktori nagluposti

Etiološki faktori	Naglupost (n)		Ukupno
	Jednostrana	Obostrana	
Cerumen	6	10	16
Disfunkcija Eustahijeve tube	3	6	9
Sekretorni <i>otitis media</i>	0	6	6
Adhezivni otitis	1	1	2
Ototoksični lekovi (gentamicin)	0	1	1
Propušteni	0	6	6

n – broj ispitanika

Tabela 4

Vrsta i učestalost oštećenja sluha nakon audiološke dijagnostike

Oštećenje sluha	Vrsta oštećenja sluha		Ukupno n (%)
	konduktivno	sensorineuralno	
	n (%)	n (%)	
Obostrano	7 (5,26)	1 (0,75)	8 (6,01)
Jednostrano	1 (0,75)	0 (0,00)	1 (0,75)
Ukupno	8 (6,01)	1 (0,75)	9 (6,76)

n – broj ispitanika

zali su da *otitis media* kod dece može dovesti do ireverzibilnih oštećenja kako srednjeg, tako i unutrašnjeg uva¹⁷. Ove disfunkcije mogu postojati i u prisustvu normalnog praga sluha¹⁷. Početne supkliničke, morfološke promene spoljašnjih ćelija Kortijevog organa moguće je otkriti jedino primenom OAE. Upravo su ovo razlozi neophodnosti što ranije detekcije, kako bi terapija bila adekvatna i pravovremena.

Ako je cilj programa identifikacije oštećenja sluha kod dece, otkrivanje svih vrsta nagluposti, neophodno je primeniti pouzdani postupak testiranja u detekciji i senziorneuralne i konduktivne nagluposti. Ispitivanjem OAE može dovesti do sumnje na prisustvo patološkog procesa u srednjem uvu ili senziorneuralno oštećenje sluha, a uzrast ne predstavlja ograničavajući faktor pošto se radi o objektivnoj elektrofiziološkoj metodi⁶.

U našem ispitivanju sluha kod dece primenjivali smo TEOAE i DPOAE. Skrining nije prošlo 15% dece. Slične rezultate skrininga sluha kod dece različitim metodama objavili su i drugi autori¹⁸.

Prosečno vreme izvođenja TEOAE testa bilo je $27,21 \pm 22,67$ s, a DPOAE $41,98 \pm 38,06$ s. Da bi testovi bili podobni za primenu u ispitivanju sluha kod dece naročito je važno da ispitivanje traje što kraće, jer je neophodno da dete bude mirno za vreme ispitivanja kako bi endogena buka koja negativno utiče na ishod testova bila što niža. Vreme izvođenja (TEOAE, DPOAE) bilo je tri i četiri puta duže ($p < 0,01$) kod dece koja nisu prošla na testovima. Podatke o prosečnom vremenu potrebnom za izvođenje OAE skrininga kod dece nismo našli u nama dostupnoj literaturi. Podaci o dužini ispitivanja uglavnom se odnose na novorođenčad. Prema podacima iz literature prosečno vreme potrebno za izvođenje ovih testova kod novorođenčadi bilo je za TEOAE 7 s (1–143 s), a za DPOAE 13 s (5–91 s)¹⁹. U našem istraživanju vreme je bilo nešto duže iz sledećih razloga: za razliku od novorođenčadi ispitivanje se vrši u budnom stanju u toku dnevnog boravka u vrtiću. Ovo ima za posledicu stvaranje određenog stepena kako spoljašnje (buka u vrtiću), tako i unutrašnje buke (koju stvara dete, zbog pomeranja, gutanja i drugih činilaca). Sve ovo negativno utiče na testove jer ometa ispitivanje i dovodi do produžavanja vremena trajanja testova. Poznato je da je jedan od uslova za registrovanje OAE da intenzitet buke ne prelazi nivo od oko 50 dB²⁰. Prosečno utrošeno vreme bilo je duže, kada je rađen DPOAE test. Ovi rezultati slažu se sa nalazima drugih autora dobijenih ispitivanjem na novorođenčadima i aparaturi sličnoj našoj¹⁹. Duže vreme potrebno za izvođenje DPOAE testa jedan je od razloga daleko veće zastupljenosti TEOAE od DPOAE u skriningu sluha. Najveći broj dece sa urednim otoskopskim nalazom imao je i uredan rezultat na skriningu ($p < 0,01$). Ispitivanjem odnosa rezultata TEOAE testa i otoskopskog nalaza našli smo visok stepen slaganja rezultata (95%). Slične nalaze objavili su i drugi autori²¹. Treba imati na umu da normalan izgled bubne opne ne isključuje prisutan patološki proces u srednjem uvu²². Rezultati testova TEOAE i DPOAE nisu se razlikovali ($p > 0,05$). Yeo i sar.²³ našli su slaganje rezultata ova dva testa kod 83% slučajeva. Rezultati testova TEOAE i DPOAE pokazali su visok stepen pozitivne međusobne korelacije, korelaciju sa otoskopskim nalazom odgovarajuće strane i tim-

panometrijom. Koike i sar.²¹ objavili su da približno 94% ispitanika sa timpanogramom tipa B neće proći na skriningu TEOAE bez obzira na prag sluha, mada oko 85% ovih ušiju ima oštećenje veće od 30 dB. Prema našim rezultatima, nijedan ispitanik sa timpanogramom tipa B nije prošao test TEOAE, dok 90% ispitanika sa timpanogramom tipa B nisu prošli test DPOAE. Prisustvo sekreta i negativan pritisak u srednjem uvu predstavljaju značajne faktore koji utiču na OAE. Brojne studije ukazuju da pozitivan i negativan pritisak u srednjem uvu značajno slabe amplitudu evociranih emisija u frekventnom opsegu ispod 2 kHz, dok emisije kod visokih frekvencija ostaju očuvane^{24–27}. Ovo objašnjava zašto je i u našem istraživanju određen broj ispitanika (40%) sa timpanogramom tipa C (negativan pritisak u srednjem uvu) prošao oba skrining testa. Nedostatak našeg istraživanja koji je smanjio preciznost skrininga kod dece sa negativnim pritiskom u srednjem uvu je taj što nismo uzimali u obzir različite vrednosti negativnog pritiska (timpanogram tipa C₁: od -100 do -200 dPa i timpanogram tipa C₂: > -200 dPa). Veću verovatnoću da prođu imaju ispitanici sa timpanogramom C₁, što bi bilo još jedno objašnjenje zašto je u našem istraživanju određen broj ispitanika (40%) sa timpanogramom tipa C prošao testove. Međutim, kada se govori o uticaju hroničnog sekretornog otitisa na TEOAE, još uvek postoji neslaganje među autorima^{11, 27, 28}. Prema Owensu i sar.²⁷ prisustvo i male količine sekreta u srednjem uvu sprečava registrovanje OAE. S obzirom na to da sekret u srednjem uvu utiče i na odlazne i povratne transmisionne karakteristike, OAE se najčešće ne mogu registrovati ili su jako redukovanih amplituda. Suprotno ovome, Amedee i sar.²⁸ objavili su da registrovanje OAE kod hroničnog sekretornog otitisa zavisi (kod uredne funkcije kohlee), ne od vrste timpanograma, već od vrste sekreta (serozan, seromukozan, mukozan) u srednjem uvu. Ovi autori zapazili su uši sa timpanogramima tipa B i prisutnim, ali nešto izmenjenim OAE.

Kako je kod naših ispitanika prisustvo cerumena bio najčešći uzrok kratkotrajne konduktivne nagluposti (12,03%), neophodno je pre skrininga uraditi otoskopski pregled i uklanjanje cerumena, kako bi se procenat lažno pozitivnih rezultata što više smanjio. Driscoll i sar.¹⁸ skriningom sluha kod dece prosečnog uzrasta oko 6 godina našli su učestalost cerumena od 1,8%. Naši nalazi slični su rezultatima koje su objavili Bento i sar. (12%)²⁹.

Audiološka dijagnostika urađena je kod 18 dece, a rezultati su pokazali određenu vrstu i stepen nagluposti kod devetoro slučajeva. Kod devetoro dece radilo se o prolaznoj disfunkciji Eustahijeve tube ili o kratkotrajnom prisustvu sekreta u ušima. Posle praćenja od 6 meseci i sprovedene terapije, našli smo da je konduktivno oštećenje sluha bilo prisutno kod osmoro (6,01%) slučajeva. Najčešće se radilo o hroničnom sekretornom otitisu kod šestoro slučajeva (4,51%) (obostrano). Konduktivna naglupost lakšeg stepena bila je prisutna kod dvoje (1,5%) ispitanika. S obzirom na to da je nalaz timpanograma bio tipa As (niska komplijansa), a kako su juvenilna otoskleroza i promene na zglobovima slušnih košćica veoma retke, pretpostavili smo da se radi o adhezijama u kavumu timpani. Adhezije u kavumu timpani najverovatnije su posledica recidivirajućih, neadekvatno lečenih

akutnih otitisa ili hroničnog sekretornog otitisa. Savić i sar.³⁰ ispitivanjem 1 552 deteta uzrasta 7–14 godina, na teritoriji opštine Kraljevo, konstatovali su konduktivnu naglupost kod 4,6%. Učestalost konduktivne nagluposti bila je niža nego u našem ispitivanju. Veća zastupljenost dece sa konduktivnim naglupostima u našoj studiji može se objasniti češćom pojavom oštećenja sluha kod mlađe dece, koja je sa uzrastom sve ređa. Sa uzrastom deteta smanjuju se ili iščezavaju uzroci koji dovode do oboljenja koja daju konduktivnu naglupost (invulucija adenoidnih vegetacija, jačanje imunoloških snaga organizma i dr). Učestalost mogućih uzroka konduktivne nagluposti u našem ispitivanju (disfunkcija Eustahijeve tube, hronični sekretorni otitis, adhezije u kavumu timpani) odgovara nalazima drugih autora koji su se bavili ovim problemom³¹. Samo jedan ispitanik (0,75%) imao je obostranu senzorneuralnu naglupost. Radilo se o šestogodišnjoj devojčici čiji roditelji nisu sumnjali na postojanje oštećenja sluha. Nepravilnom izgovaranju pojedinih frikativa (s, š, c, z, ž) nisu pridavali poseban značaj, jer su smatrali da se radi o “maženju” deteta. Posle sprovedene iscrpne i detaljne heteroanamneze zaključili smo da je najverovatniji uzrok ove nagluposti bila primena ototoksičnih lekova (gentamicin) u ranom dojenačkom periodu. Nakon načinjene tonalne liminarne audiometrije prosečan prag sluha na desnom uvu bio je 33 dB, a na levom 40 dB (u govornom frekventnom opsegu od 500 do 4 000 Hz). Na desnom uvu bile su oštećene samo dve visoke frekvencije, 4 000 Hz – 70 dB i 8 000 Hz – 90 dB. S obzirom na to da su glavne govorne frekvencije 1 000 i 2 000 Hz bile očuvane, kao i niske frekvencije (≤ 500 Hz) tranzitorne otoakustičke emisije pokazale su uredan nalaz. Nalaz je bio uredan jer TEOAE nisu frekventno specifične već beleže odgovor cele kohlee na stimulus. Frekventno specifične distorzije otoakustičke emisije to su zabeležile (DPOAE). Rezultat skrininga DPOAE desno bio je pozitivan na oštećenje sluha. Tonalnom liminarnom audiometrijom našli smo na levom uvu oštećenje sluha već od 2 000 Hz – 45 dB, 4 000 Hz – 80 dB

i 8 000 Hz – 65 dB, što je rezultiralo da su oba skrining testa (TEOAE i DPOAE) pozitivna na oštećenje. Ovo ukazuje na potrebu primene obe vrste OAE u skriningu sluha kod dece, kako laka senzorneuralna oštećenja sluha primenom frekventno nespecifičnih, brže izvodljivih TEOAE ne bi ostala nedijagnostikovana.

Naše istraživanje pokazalo je dobru pouzdanost obe metode (TEOAE i DPOAE) u detekciji poremećaja na nivou srednjeg i unutrašnjeg uva kod dece. Senzitivnost testa TEOAE u odnosu na timpanometriju bila je u proseku 94,12%, a specifičnosti 78,95%. Koike i sar.²¹ poređenjem rezultata TEOAE sa rezultatima timpanometrije i audiometrije dobili su senzitivnost od 83,3%, a specifičnost 93,8%. U našem radu bio je nešto veći procenat lažno pozitivnih rezultata (21,05%), dok smo imali bolji rezultat za procenat lažno negativnih nalaza (5,88%) što je karakteristika uspešnosti skrininga. Za test DPOAE prosečna senzitivnost u našem istraživanju bila je 87,50%, a specifičnost 75%. O mogućnosti primene OAE u skriningu na senzorneuralna oštećenja sluha i poremećaje srednjeg uva kod školske dece pisali su Nozza i sar.⁵. Upoređivali su rezultate skrininga TEOAE sa standardnim protokolom koji prodradujeva primenu dva skrining postupka: timpanometriju i tonalnu audiometriju¹². Došli su do rezultata da primena TEOAE u kombinovanom skriningu na senzorneuralna oštećenja sluha i poremećaje srednjeg uva ima senzitivnost i specifičnost od 80 do 100%. Ovi autori su istakli prednost TEOAE u odnosu na kombinovanu primenu skrining timpanometrije i tonalne audiometrije i ukazali da TEOAE ima veliki potencijal da se sa uspehom primeni u skriningu sluha kod dece.

Zaključak

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju da se otoakustičke emisije TEOAE i/ili DPOAE u kombinaciji sa otoskopskim pregledom, mogu koristiti kao pouzdane, neinvazivne, lako i brzo izvodljive metode u ispitivanju sluha kod dece.

L I T E R A T U R A

- Graham MD, Delap TG, Goldsmith M. Otitis media: diagnosis and management. In: *Newton VE* editor. Paediatric audiological medicine. London: Whurr Publishers Ltd; 2002. p. 232–46.
- Freemantle N, Long A, Mason J, Sheldon T, Song F, et al. The treatment of persistent glue ear in children. Leeds: University of Leeds; 1992.
- Stevens JC, Webs HD, Hutchinson J, Connell J, Smith MF, Buffin JT. Click evoked otoacoustic emissions in neonatal screening. *Ear Hear* 1990; 1(2): 128–33.
- Uziel A, Piron JP. Evoked emissions from normal newborns and babies admitted to an intensive care baby unit. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; Suppl 482: 85–91.
- Nozza RJ, Sabo DL, Mandel EM. A role for otoacoustic emissions in screening for hearing impairment and middle ear disorders in school-age children. *Ear Hear* 1997; 18(3): 227–39.
- Ho V, Daly KA, Hunter LL, Davey C. Otoacoustic emissions and tympanometry screening among 0-5 year olds. *Laryngoscope* 2002; 112: 513–9.
- Chang KW, Vohr BR, Norton SJ, Lekas MD. External and middle ear status related to evoked otoacoustic emission in neonates. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993; 119: 276–82.
- Owens JJ, McCoy MJ, Lonbury-Martin BL, Martin GK. Influence of otitis media on evoked otoacoustic emissions in children. *Semin Hear* 1992; 13: 53–64.
- Robinson PM, Haughton PM. Modification of evoked otoacoustic emissions by changes in pressure in the external ear. *Br J Audiol* 1991; 25: 131–3.
- Trine MB, Hirsh JE, Margolis RH. Effect of middle ear pressure on evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993; 14: 401–7.
- Margolis RH, Trine MB. Influence of middle-ear disease on otoacoustic emissions. In: *Robinette MS, Glattke TJ*, editors. Otoacoustic emissions: clinical applications. New York: Thieme Medical Publishers; 1997. pp. 130–50.
- American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for screening for hearing impairment and middle ear disorders. *ASHA* 1990; 32(Suppl 2): 17–24.
- Augustsson I, Engstrand I. Otitis media and academic achievement. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57: 31–40.

14. *Coates H.* Otitis media in young children-medical, developmental, and educational considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 42: 187–8.
15. *Fortnum H, Davis A.* Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Trent region, 1985-1993. *Br J Audiol* 1997; 31: 409–46.
16. *Stevens JC, Parker G.* Screening and surveillance. In: *Newton VE*, editor. *Pediatric audiological medicine*. London: Whurr Publishers Ltd; 2002. pp. 146–68.
17. *Job A, Nottet JB.* DPOAE in young normal-hearing subjects with histories of otitis media: evidence of sub-clinical impairments. *Hearing Res* 2002; 167: 28–32.
18. *Driscoll C, Kei J, McPherson B.* Outcomes of transient evoked otoacoustic emission testing in 6-year-old school children: a comparison with pure tone screening and tympanometry. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57: 67–76.
19. *Meier S, Narabayashi O, Probst R, Schmyyiger N.* Comparison of currently available devices designed for newborn hearing screening using automated auditory brainstem and /or otoacoustic emission measurements. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 927–34.
20. *Babić B, Brajović Lj.* Otoacoustic emission – a new diagnostic method. *Acta ORL Serbica* 1999; 6(1): 653–8. (Serbian)
21. *Koike KJ, Wetmore SJ.* Interactive effect of the middle ear pathology and the associated hearing loss on transient-evoked otoacoustic emission measures. *Otol Head Neck Surg* 1999; 121(3): 238–44.
22. *Jaisinghani N, Paparella MM, Schachern PA, Le CT.* Tympanic membrane middle ear pathologic correlates in chronic otitis media. *Laryngoscope* 1999; 109: 712–6.
23. *Yeo SW, Park SN, Park YS.* Effect of middle-ear effusion on otoacoustic emissions. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 794–9.
24. *Hausser R.* The effect of systematic change in middle ear pressure chamber study. *Laryngo Rhino Otol* 1992; 71(12): 632–6.
25. *Plinkert PK, Ptok M.* Changes in transitory evoked otoacoustic emissions and acoustic distortion product in disorders of eustachian tube ventilation. *HNO* 1994; 42(7): 434–40.
26. *Plinkert PK, Bootz F, Vossieck T.* Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion product. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol* 1994; 251(2): 95–9.
27. *Owens JJ, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK.* Otoacoustic emissions in children with normal ears, middle ear dysfunction and ventilating tubes. *Am J Otol* 1993; 14(1): 34–40.
28. *Amedee RG.* The effects of chronic otitis media with effusion on the measurement of transiently evoked otoacoustic emissions. *Laryngoscope* 1995; 105: 589–95.
29. *Bento RF, Albernaz PLM, Francesco RC, Wükkmann C, Frizzarini R, Castillio AM.* Detection of hearing loss in elementary schools: a national campaign. *Oto Rhyno Laryngol* 2003; 1240: 225–9.
30. *Savić D, Jesić S, Kalicanin N, Marinković J, Nikolajević J.* Conductive deafness in children in the region of Kraljevo. *Srp Arh Celok Lek* 1987; 115(8–9): 819–27. (Serbian)
31. *Jesić S, Savić D, Marinković J, Kalicanin N, Nikolajević J.* Causes of conductive deafness in children with an intact tympanic membrane in the region Kraljevo. *Srp Arh Celok Lek* 1987; 115: 829–36. (Serbian)

Primljen 27. III 2009.
Prihvaćen 12. XI 2009.



Status of bone mineral content and body composition in boys engaged in intensive physical activity

Status mineralnog koštanog sadržaja i telesne kompozicije dečaka koji se intenzivno bave fizičkim vežbanjem

Dejan Madić*, Borislav Obradović*, Miroslav Smajić*, Jelena Obradović*,
Dušan Marić†, Ksenija Bošković†

*School of Sport and Physical Education, Novi Sad, Serbia;

†School of Medicine, Novi Sad, Serbia

Abstract

Background/Aim. It is well known that physical activity has an anabolic effect on bone tissue. But there is a lack of information about the effect of intensive physical activity in childhood, particularly at the prepubertal stage. To examine the influence of training on body composition and bone mineral density we have studied a group of prepubertal soccer players as well as a group of inactive prepubertal boys at the starting phase of their peak bone mass acquisition. **Methods.** A total of 62 healthy prepubertal boys took part in this study. They were divided into two groups. The first one consisted of 32 soccer players (aged 10.7 ± 0.5 years), who had been playing football for at least 1 year (10–15 h per week). The second group a control group 30 boys (aged 11.2 ± 0.7 years) doing 1.5 h per week physical activity at school. Body composition was assessed by a Body Fat Analyzer “BES 200 Z”. Bone mineral density measurements of the left and the right calcaneus were done by using ultrasound densitometer “Sahara” (Hologic, Inc., MA, USA). **Results.** There were significant differences between soccer players and the control group in fat mass ($p = 0.01$). Besides, a significant difference was determined between the group of athletes and the control group in bone mineral density of both calcaneal bones ($p = 0.01$). **Conclusion.** The results of this study confirm the significant effects of physical activity on reducing body mass and increasing bone density. Considering that football training can be very easily implemented in the broader population of children and young people, which does not apply to many other sports, it should be used more in the prevention of obesity and osteoporosis.

Key words:
sports; physical endurance; child; bone density; body constitution.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Fizička aktivnost ima anaboličko dejstvo na koštano tkivo. Međutim, još uvek nije potpuno jasno kakav je uticaj intenzivne fizičke aktivnosti tokom detinjstva, a posebno u prepubertetskom uzrastu. U cilju utvrđivanja uticaja vežbanja na telesnu građu i gustinu kosti kod dece koja se aktivno bave sportom, ispitali smo grupu dečaka prepubertetskog uzrasta koji treniraju fudbal, kao i grupu dečaka prepubertetskog uzrasta koji se ne bave sportom aktivno u početnoj fazi dostizanja maksimalne mase kosti. **Metode.** Uzorak ispitanika sastojao se od 62 dečaka prepubertetskog uzrasta, podeljenih u dve grupe: grupu od 32 dečaka, uzrasta $10,7 \pm 0,5$ godina, koji aktivno treniraju fudbal najmanje godinu dana (10–15 sati nedeljno) i kontrolnu grupu od 30 dečaka, uzrasta $11,2 \pm 0,7$ godina, koji se ne bave aktivno sportom, osim fizičke aktivnosti tokom redovne nastave u školi u trajanju od 1,5 sat nedeljno. Telesna građa procenjena je primenom uređaja *Body Fat Analyser* BES 200 Z, dok je gustina leve i desne petne kosti procenjena pomoću ultrazvučnog denzitometra Sahara (Hologic, Inc, MA, USA). **Rezultati.** Dobijeni rezultati pokazali su da postoji statistički značajna razlika između dečaka koji aktivno treniraju fudbal i kontrolne grupe u količini masnog tkiva ($p = 0,01$), kao i gustini obe petne kosti ($p = 0,01$). **Zaključak.** Rezultati ovog istraživanja potvrđuju značajne efekte fizičke aktivnosti na smanjenje telesne mase i povećanje gustine kostiju. S obzirom na to da je veoma lako ostvariti vežbanje fudbala u široj populaciji dece i mladih, što ne važi za mnoge druge sportove, treba ga što više koristiti u prevenciji gojaznosti i osteoporoze.

Ključne reči:
sport; izdržljivost, fizička; deca; kost, gustina; telesna konstitucija.

Introduction

Although not completely clear, it is the fact that physical activity contributes to building tissue. Even a moderate physical activity in everyday life produces a significant anabolic stimulus¹.

Muscular contractions produce the highest loads on the skeleton. The bone accommodates to these loads in order to preserve its structural and functional roles in the skeleton and eventually prevent injuries and fractures^{2, 3}. Anabolic effects of physical activity do not affect persons doing sports only, *i.e.* persons who increase their muscular power and functional endurance by means of training. As an example, complete immobilization of extremities or lack of mechanical load, *i.e.* gravity force (weightlessness) results in the loss of bone tissue⁴. Creation of new bone cells is increased substantially as soon as exercises are continued⁵. Such a fact leads to a popular conclusion that physical activity improves creation of new cells, consequently bone density, too. Reaching maximal bone mass in childhood and adolescence is a key determinant of a healthy skeleton in adult age⁶. Unfortunately, children nowadays devote little time to sports or any kind of physical activity for the sake of watching television or sitting in front of a computer⁷. Such "sedentary" lifestyle and incorrect attitude towards practicing physical activities provide preconditions of obesity^{8, 9}. This may lead to decreasing bone mass with the final consequence of reduced maximal bone mass. Body mass developed through childhood is a key determinant of healthy bones during the latter age. Thus determination of the moment of developing bone mass is an important step in prevention of osteoporosis. Though there is no consensus as to the age when maximal bone mass is developed¹⁰⁻¹², a significant amount of bone minerals is accumulated during adolescence¹³.

The aim of this study was to examine the influence of training on body composition and bone mineral density in healthy prepubertal boys.

Methods

The study included 62 subjects at the age of 10–12 divided into two groups.

The group of soccer players was consisted of 32 boys at the age of 10.7 ± 0.5 years, Tanner stage II*, engaged in a selected physical activity for at least one year. This group had training sessions of 10–15 h on weekly basis. The group of non-sportsmen was consisted of 30 boys at the age of 11.2 ± 0.7 years, Tanner stage II, not engaged in active sport.

* Puberty is divided into five stages, called Tanner Stages (numbered 1–5). Tanner stage II is prepubertal stage which defines following physical measurement of development: small amount of long, downy hair with slight pigmentation at the base of the penis and scrotum, testicular volume between 1.6 and 6 ml, skin on scrotum thin, reddens and enlarges.

This age is not characterized by hormone changes due to puberty, while sex hormones are at puberty level. It is assumed that sex hormones at this age do not have a significant role in forming bone tissue, thus the conditions are the same for all tested children.

The principal inclusion criteria to this study were age, sex, sport history (minimum one year of active sports occupation in soccer, *i.e.* training), absence of diseases and states yielding secondary effects on metabolism of bones.

Body composition and bone density in this research were represented by seven characteristics as follows: three evaluation measures of body composition and four of skeletal status, *i.e.* bone density.

Body composition evaluation measures included total body water (TBW kg), lean body mass (LBM kg), and fat mass (FAT kg).

Bone density of subjects was evaluated on the basis of the following measures: broadband ultrasound attenuation – left calcaneus (BUAleft – dB/MHz), broadband ultrasound attenuation – right calcaneus (BUAright – dB/MHz), speed of sound – left calcaneus (SOSleft – m/s), and speed of sound – right calcaneus (SOSright – m/s).

To have more information on the results of the research, body height (BH – cm) and body weight (BW – kg) as well as body mass index (BMI – kg/m²) were calculated for each subject.

Bone density was determined by using "Sahara" (Hologic, Inc., MA, USA) sonometer. The results obtained by this method produce sufficient correlation with other methods, as well as with other localizations¹⁴⁻¹⁶. The selection of this method was also justified by the fact that Radiography (X-Ray) methods for determining bone density are not allowed for testing children in many countries.

In order to obtain the highest possible precise and valid data, testing was performed according to the relevant standards for body composition determination. Body composition was assessed by Body Fat Analyzer "BES 200 Z" (Bioelectrical Sciences, Inc., La Jolla, CA, USA).

Statistical procedures were carried out using SPSS programme (SPSS Inc., Chicago, USA, version 10.0 for personal computer). Standard statistical methods were used to calculate means, range and standard deviation. In addition, parameters of the data distribution were also calculated (skewness and kurtosis), as well as normality by Kolmogorov-Smirnov's test (KS). A statistical significance of differences between the group of boys exposed to intensive specific training load (soccer) and the control group, *i.e.* the group of boys not exposed to systematic and organized physical activities was calculated by Student's *t*-test.

The study was approved by the School of Sports and Physical Education at the University of Novi Sad. The trainers/coaches and players parents received verbal and written information about the study and gave their acceptance before the investigation.

Results

According to the values of the central and dispersion statistical parameters, as well as normality parameters of data distribution, presented in Table 1, it may be concluded that the data distribution of all the applied variables in this research did not show statistically significant deviation from the normal distribution, at the significance level of $p = 0.01$

Table 1

Descriptive statistics and distribution normality of the applied variables

Variables	Min	Max	\bar{x}	SD	Skewnes	Kurtosis	KS*
TBW (L)	18.40	40.90	24.74	25.20	1.054	1.663	0.763
LBM (kg)	25.50	47.20	34.35	5.98	0.560	-.595	0.868
FAT (kg)	2.00	21.10	6.56	4.21	1.147	0.722	1.291
BUAleft (db/MHz)	31.10	104.10	52.60	13.31	1.248	2.365	1.176
BUAright (db/MHz)	31.00	108.40	54.61	13.34	1.600	3.687	1.272
SOSleft (m/s)	1515.60	1671.70	1572.09	28.036	0.966	1.449	0.670
SOSright (m/s)	1521.90	1675.30	1575.93	29.87	0.969	1.007	1.051
BH (cm)	129.30	173.50	147.5823	8.42170	0.634	0.687	1.062
BW (kg)	28.20	63.40	41.0258	8.77745	0.702	-.294	0.916
BMI (kg/m ²)	14.50	25.08	18.6577	2.55290	0.789	0.061	0.835

TBW – Total body water; LBM – Lean body mass; FAT – Fat mass; BUAleft – Broadband ultrasound attenuation – left calcaneus; BUAright – Broadband ultrasound attenuation – right calcaneus; SOSleft – Speed of sound – left calcaneus; SOSright – Speed of sound – right calcaneus; BH – Body height; BW – Body weight; BMI – Body mass index.

*Kolmogorov-Smirnov test

providing good discrimination of subjects in terms of assessed characteristics.

Multivariate analysis of variance showed statistically significant differences (Wilks Lambda = 0.615) in the applied variables at the significance level of 0.01 ($p = 0.00$).

A statistical significance of differences between the group of boys exposed to intensive specific training load (soccer) and the control group, *i.e.* the group of boys not exposed to systematic and organized physical activities was estimated by *t*-test (Table 2).

the control group. The subjects exposed to a more intensive physical exercising had statistically significant lower height and fat body mass than the control group of boys. They did not have lower weight regardless the fact that they had lower total amount of body fat. It is an interesting fact that the subjects did not show any significant difference in terms of lean body mass or body mass index, which might have been expected.

Table 2

Differences in parameters of body composition and bone mineral density between the groups of subjects (*t*-test)

Parameters	Groups	n	\bar{x}	SD	<i>t</i>	<i>p</i>
TBW (L)	1*	32	24.63	3.06	-210	0.834
	2**	30	24.87	5.59		
LBM (kg)	1	32	33.94	4.50	-.555	0.581
	2	30	34.78	7.19		
FAT (kg)	1	32	4.99	3.02	-3.138	0.003
	2	30	8.25	4.97		
BUAleft (db/MHz)	1	32	53.54	16.84	0.524	0.602
	2	30	51.60	11.65		
BUAright (db/MHz)	1	32	55.19	17.49	0.322	0.748
	2	30	53.99	10.96		
SOSleft (m/s)	1	32	1582.42	29.80	3.120	0.003
	2	30	1561.07	23.49		
SOSright (m/s)	1	32	1585	34.48	2.698	0.009
	2	30	1565	24.39		
BH (cm)	1	32	145.5781	6.76107	-1.981	0.052
	2	30	149.7200	9.54793		
BW (kg)	1	32	39.1281	6.65865	-1.790	0.079
	2	30	43.0500	10.31744		
BMI (kg/m ²)	1	32	18.3610	2.10778	-.944	0.349
	2	30	18.9742	2.95954		

*Group 1 - group of soccer players; **Group 2 – control group

TBW – total body water; LBM – lean body mass; FAT – fat mass; BUAleft – broadband ultrasound attenuation – left calcaneus; BUAright – broadband ultrasound attenuation – right calcaneus; SOSleft – speed of sound – left calcaneus; SOSright – speed of sound – right calcaneus; BH – body height; BW – body weight; BMI – body mass index.

As shown in Table 2 the boys exposed to different intensity levels of physical activities, demonstrated a statistically significant difference in bone density, total body fat, body height (limited significance), but they did not show any statistically significant difference in body weight, total body water and lean body mass in relation to

Discussion

The prepubertal boys exposed to soccer training showed statistically significant differences within the whole system of applied variables, *i.e.* indicators of body composition and bone density, in relation to their age-matched controls ex-

posed only to usual physical activity during regular school obligations.

Analyzing the mean values of the examined groups, it was noticed that body mass index was lower in the group with more intensive physical activity, which might be an indicator of lower amount of body fat, although this parameter did not achieve the level of statistical significance as compared to that of the control groups. No significant differences in body mass index, in spite of significant difference between subjects in total body fat, might be explained by the fact that body mass index does not take into account a direct subcutaneous fat amount, and this cannot be a more reliable measure than total fat amount assessed by bioelectrical impedance.

The absence of statistically significant differences in lean body mass between the physically active and physically inactive group of prepubertal boys might be explained by two arguments. The first one is the fact that prepubertal age of boys is not characterized by an intensified growth of muscular mass, which usually occurs in later stages of biological development when hormone system (primarily testosterone) contributes to muscular mass increase owing to proper physical exercising and correct nutrition. It is an important fact that the boys of the control group were not completely physically inactive but rather practiced it at a moderate level which could also lead to minor differences in lean body mass. The second argument is represented by the fact that the characteristics of the program of intensified physical activity are not based exclusively on the strength training but also on exercises of specific coordination, speed, and flexibility, which led to significantly improved motor abilities of the boys in the physically active group, as well as to the reduction of total body fat, and higher bone density.

Intensity of motion activities in soccer ranges from walking to running. During a soccer match, adult soccer players run an average distance of 11 km at an average intensity which is similar to marathon run (70–80% of maximal oxygen consumption)¹⁸.

Soccer comprises sprints which create additional mechanical load on lower extremities, owing to a greater reaction of surface developed during running¹⁹. In addition, a high number of activities which are typical for this sport have anabolic character in terms of bone tissue. As an example, forces developing during sudden change of direction, during stopping and landing, as well as during jumps and shots provide soccer with excellent anabolic characteristics^{20–24}.

Conclusion

Kinesiological treatment in soccer has significant effect on body composition and mineral bone density in prepubertal boys.

Kinesiological treatment in soccer does not have any statistically significant effects on increased lean body mass containing significant percentage of muscle tissue of prepubertal boys.

Soccer practice can be very easily realized in a wider population of children and youth which is not true for many others sports. This is why the results of this research are important as they confirm significant effects of the mentioned activities on reduction of body mass and increased bone density which makes it a good instrument against obesity and osteoporosis.

R E F E R E N C E S

1. *Eliakim A, Beyth Y.* Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 201–6.
2. *Frost HM.* Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *Anat Rec* 1987; 219: 1–9.
3. *Frost H.* Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Med Sci Sports Exer* 2000; 32: 911–7.
4. *Anderson SA, Cohn SH.* Bone demineralization during space flight. *Physiologist* 1985; 28(4): 212–7.
5. *Marcus R.* Mechanisms of exercise effects on bone. In: *Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA*, editors. *Principles of bone biology*. 1st ed. San Diego, CA: Academic Press; 1996. pp. 1135–46.
6. *Rizzoli R, Bonjour JP.* Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss. *Osteoporos Int Suppl* 1999; 2: 17–23.
7. *Andersen RE, Crespo CJ, Bartle SJ, Cheskin LJ, Pratt M.* Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fitness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1998; 12: 938–42.
8. *Obradović B, Milošević Z, Srdić B.* Body weight status of school boys. In: *Bala G*, editor. *Proceedings Interdisciplinary Scientific Conference with International Participation "Anthropological status and physical activity of children and youth"*. Novi Sad: Faculty of Sport and Physical Education; 2007. pp. 89–95. (Serbian)
9. *Madić D, Mikalački M, Popović B.* Effects of the traditional and modern approach to physical education on obesity of girls at younger school age. In: *International Symposium. Research and Education in Innovation Era*. 2nd ed. Arad: University “Aurel Vlaicu”; 2008. pp. 21–9.
10. *Nguyen TV, Maynard LM, Towne B, Roche AF, Wisemandle W, Li J*, et al. Sex differences in bone mass acquisition during growth: the fels longitudinal study. *J Clin Densitom* 2001; 4: 147–57.
11. *Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB.* Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992; 268: 2403–8.
12. *Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK*, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994; 93: 799–808.
13. *Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA.* A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1672–9.
14. *Goldstein SR.* Quantitative ultrasound of calcaneus: comparison with dual x ray absorptiometry (DEXA) of the hip. Toronto:

- Presented at the 9th Annual Meeting of North American Menopause Society; 1998. p. 70.
15. *Faulkner KG, McClung MR, Coleman LJ, Kingston-Sandable E.* Quantitative ultrasound of the heels: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 42–7.
 16. *Ivanac G, Škreb F, Rožman B, Huzjan R.* Correlation of bone mineral density measured by qualitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry. *Acta Clin Croat* 2004; 43: 127–31.
 17. *Obradović B.* Bone mineral density and different types of physical activity in children [thesis]. Novi Sad: Faculty of Sport and Physical Education; 2000. (Serbian).
 18. *Bangsbo J.* The physiology of soccer, with special reference to intense intermittent exercise. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994; 619: 1–55.
 19. *Freychat P, Belli A, Carret JP, Lacour JR.* Relationship between rearfoot and forefoot orientation and ground reaction forces during running. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 225–32.
 20. *Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Nuotio I, Leino A, Viikari J.* A 1-year prospective study on the relationship between physical activity, markers of bone metabolism, and bone acquisition in peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3726–32.
 21. *Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Svedstrom E, Hakola P, Heimonen OJ, Viikari J.* Physical activity and bone mineral acquisition in peripubertal girls. *Scand J Med Sci Sports* 2000; 10: 236–43.
 22. *Calbet JA, Dorado C, Diaz-Herrera P, Rodriguez-Rodriguez LP.* High femoral bone mineral density and density in male football (soccer) players. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:1682–7.
 23. *Alfredson H, Nordstrom P, Lorentzon R.* Total and regional bone mass in female soccer players. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 438–42.
 24. *Duppe H, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E.* Bone mineral density in female junior, senior and former football players. *Osteoporos Int* 1996; 6: 437–41.

Received on March 30, 2009.

Revised on May 14, 2009.

Accepted on August 3, 2009.



Analiza sagitalne kondilne putanje kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama

Analysis of sagittal condyl inclination in subjects with temporomandibular disorders

Slobodan Dodić*, Vladimir Sinobad†, Miroslav Vukadinović†

Stomatološki fakultet, *Klinika za stomatološku protetiku,

†Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Poremećena pokretljivost donje vilice jedan je od osnovnih znakova temporomandibularnih disfunkcija (TMD). Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrdi eventualna veza između poremećene pokretljivosti donje vilice i prisutnih simptoma TMD kod mladih. **Metode.** Ovo istraživanje obuhvatilo je dve grupe ispitanika starosti od 18 do 25 godina. Studijsku grupu činilo je 30 ispitanika sa znacima i simptomima TMD, dok je kontrolnu grupu činilo 30 ispitanika bez znakova i simptoma TMD. Prisustvo TMD potvrđeno je uz pomoć kranio-mandibularnog indeksa (Helkimo). Funkcionalna analiza kretnji donje vilice urađena je uz pomoć kompjuterskog pantografa. **Rezultati.** Našim ispitivanjem nije ustanovljena značajna razlika u vrednosti nagiba i dužine sagitalne kondilne putanje, između ispitanika kontrolne i studijske grupe. **Zaključak.** U ovom istraživanju nisu utvrđene statistički značajne razlike u dužini i inklinaciji protruzione putanje kondila, kao i vrednosti sagitalne kondilne putanje između ispitanika kod kojih postoje znaci i simptomi TMD i ispitanika bez znakova i simptoma TMD.

Ključne reči:

temporomandibularni zglobovi, bolesti; bolna miofacijalna disfunkcija, sindrom; vilice, odnosi; mandibula, bolesti; mlade osobe.

Abstract

Background/Aim. Disturbances of mandibular border movements is considered to be one of the major signs of temporomandibular disorders (TMD). The purpose of this study was to evaluate the possible association between disturbances of mandibular border movements and the presence of symptoms of TMD in the young. **Methods.** This study included two groups of volunteers between 18 and 26 years of age. The study group included 30 examinees with signs (symptoms) of TMD, and the control group also included 30 persons without any signs (symptoms) of TMD. The presence of TMD was confirmed according to the craniomandibular index (Helkimo). The functional analysis of mandibular movements was performed in each subject using the computer pantograph. **Results.** The results of this study did not confirm any significant differences between the values of the condylar variables/sagittal condylar inclination, length of the sagittal condylar guidance, in the control and in the study group. **Conclusion.** The study did not confirm significant differences in the length and inclination of the protrusive condylar guidance, as well as in the values of the sagittal condylar inclination between the subjects with the signs and symptoms of TMD and the normal asymptomatic subjects.

Key words:

temporomandibular joint disorders; temporomandibular joint dysfunction syndrome; jaw relation record; mandibular diseases; adolescent.

Uvod

Poremećena pokretljivost donje vilice jedan je od osnovnih znakova temporomandibularnih disfunkcija (TMD) prisutan kod velikog broja ispitanika u epidemiološkim studijama. Poremećaji mogu biti beznačajni, kao što je nepodudarnost sredine zubnih lukova u interkuspalnom položaju (IKP), ali dolazi i do značajnih redukcija u dijapazonu grani-

čnih kretnji praćenih devijacijama (defleksijama), zvučnim signalima iz temporomandibularnih zglobova (TMZ) ili bolnim senzacijama¹⁻⁷.

Helkimo⁸ definiše disfunkcije kao kliničko stanje koje se karakteriše prisustvom jednog ili više sledećih znakova: poremećen tok i dijapazon kretnji mandibule, poremećena funkcija jednog ili oba TM zgloba, prisustvo devijacija većih od 2 mm pri otvaranju (zatvaranju) usta, prisustvo zvukova iz

TM zglobova pri kretanjama mandibule, preosetljivost mastikatornih mišića i zglobova pri palpaciji, bol pri kretanjama mandibule.

Upoređujući pokretljivost donje vilice kod bolesnika sa miofacijalnim disfunkcijama i kod asimptomatskih dobrovoljaca Nilsen i sar.⁹ utvrdili su razlike u dužini graničnih bočnih kretnji donje vilice na levoj i desnoj strani u iznosu 3–5 mm. Osobe sa bolnim miofacijalnim disfunkcijama pokazivale su tri tipa poremećaja pri graničnoj laterotruziji mandibule i smanjenje dužine laterotruzone kretnje u odnosu na osobe bez simptoma disfunkcije, neregularnost putanja u lateralne položaje i nazad u IKP, kao i smanjen ugao laterotruzone kretnje u odnosu na sagitalnu ravan. Dužina granične protruzije nije bila bitno izmenjena kod bolesnika sa miofacijalnim disfunkcijama u odnosu na zdrave ispitanike, iako su neki pokazivali značajnu devijaciju protruzione kretnje na levu ili desnu stranu⁹.

Hiperaktivnost određenih mastikatornih mišića izazvana prisustvom okluzalnih smetnji, parafunkcijskih aktivnosti, osećanja bola koje potiče od zuba i vilica, protektivnih i zapaljenskih miozitisa, kao i mialgije lokalnog ili centralnog porekla, takođe su uzročnici različitih poremećaja u odvijanju kretnji donje vilice^{10–12}. Svaki od ovih poremećaja zahteva specifični terapijski pristup koji je nemoguće osmisliti i sprovesti bez precizne dijagnostike. Ona mora da pruži odgovore na sledeća pitanja: šta je osnovni uzrok poremećaja, koja struktura orofacijalnog sistema u kom stepenu i na kom nivou je pretrpela najveća oštećenja, šta uzrokuje prisutne znake (simptome) disfunkcije. Stoga, pregled orofacijalnog kompleksa kod bolesnika sa TMD predstavlja samo uvod u niz kliničkih i funkcijskih analiza među kojima analize pokretljivosti donje vilice imaju značajnu ulogu.

Brojne studije u stručnoj literaturi ukazuju na vezu između različitih oblika TMD i poremećaja u pokretljivosti donje vilice^{13–16}. Najveći broj ovih istraživanja bazira se na registrovanju pomeranja interincizalne tačke u horizontalnoj ravni¹⁷ ili na pantografskim registracijama kretnji kondila u sagitalnoj i horizontalnoj ravni^{18,19}.

Trajektorije putanje kondila, odnosno interincizalne tačke dobijene ovim analizama standardizovane su po pitanju dužine, oblika i angulacije u odnosu na određene referentne ravni i svako odstupanje od utvrđenih standarda obično se povezuje sa poremećajima u funkcionisanju jednog ili oba TMZ, prisutnim okluzalnim disharmonijama ili mišićnim disfunkcijama^{20–23}.

Pokazalo se, međutim, da su analize kretnji interincizalne tačke u horizontalnoj ravni ili u sve tri ravni mnogo pouzdanije za otkrivanje ranih poremećaja u pokretljivosti donje vilice, jer su te kretnje dostupne direktnoj vizuelizaciji i merenju²⁴. Pantografske studije pokreta kondila pružaju mnogo heterogenije i nekonzistentnije rezultate, te se moraju prihvatiti sa rezervom kada je u pitanju dijagnostika TMD. Utvrđeno je, naime, da se iregularni, divergentni i kongruentni oblici kondilnih putanja pri otvaranju i zatvaranju usta mogu naći i kod zdravih, i da njihov oblik i tok najviše zavise od položaja referentne kondilne tačke (centra kondila) čije se pomeranje registruje pri pantografskim analizama^{25–27}. Cilj ove studije bio je da se utvrdi eventualna veza između

poremećene pokretljivosti donje vilice i prisutnih simptoma TMD kod mladih.

Metode

Vrednovanjem indeksa disfunkcije prema Helkimu⁸ za potrebe ovih istraživanja izdvojene su dve grupe ispitanika. Kontrolnu grupu činilo je 30 ispitanika od 18 do 26 godina starosti sa očuvanom okluzijom, kod kojih nije registrovan nijedan znak, niti simptom TMD (indeks disfunkcija i anamnestički indeks po Helkimu bio je jednak nuli).

Kriterijumi za formiranje kontrolne grupe, pored pomenutog, bili su očuvani zubni nizovi, tolerantno odsustvo do dva zuba i prisustvo dve do tri ispune, stabilan IKP mandibule i da ispitanici nisu bili protetski ili ortodontski tretirani.

Studijsku grupu činilo je 30 ispitanika od 18 do 26 godina starosti kod kojih su utvrđeni određeni znaci i simptomi TMD (indeks disfunkcije prema Helkimu bio je veći od 1).

Kriterijumi za formiranje studijske grupe bili su: prisustvo bar jednog znaka ili simptoma TMD, stabilan interkuspalni položaj mandibule, tolerantno odsustvo do dva zuba i prisustvo do tri ispune, odsustvo ortodontskog ili protetskog tretmana.

Funkcionalna analiza kretanja donje vilice vršena je pomoću kompjuterskog pantografa Arkus Digma (KaVo EWL GmbH, Leutkirch, Germany). Pantograf Arkus Digma omogućava analizu kretnji donje vilice u tri prostorne ravni (sa šest stepeni slobode). Preko specijalnog softverskog programa, povezan je sa kompjuterom, te se podaci dobijeni analizom očitavaju direktno na ekranu pantografa ili na ekranu kompjutera. Kompjuterski pantograf Arkus Digma sastoji se od Arkus Digma jedinice koja ima postolje u kome je smešten softver i kontrolnog monitora. Obrazni luk Arkus Digma oblika latiničnog slova U postavlja se na glavu ispitanika i koristi za fiksiranje prijemnika. Na gornji i donji zubni niz specijalnim postupkom fiksiraju se zagrižajne viljuške koje nose odašiljače. U okviru ove studije registrovane su kretnje interincizalne tačke pri protruziji, otvaranju i zatvaranju usta u sagitalnoj ravni kod svakog ispitanika kontrolne i studijske grupe.

Za unošenje dobijenih podataka u računar iz Arkus Digma jedinice korišćena je čip kartica kapaciteta 16 MB. Registrovani podaci preko čip kartice preneti su u PC u koji je instaliran Arkus Digma softver koji omogućuje očitavanje, analizu i obradu dobijenih podataka.

Pomoću Arkus Digma softvera analizirani su sledeći parametri: dužina sagitalne kondilne putanje i ugao sagitalne kondilne putanje.

U statističkoj obradi dobijenih podataka korišćeni su Studentov *t*-test, a statistički značajnom razlikom između srednjih vrednosti posmatranih obeležja smatrane su one na nivou od $p < 0,05$.

Rezultati

Vrednost nagiba sagitalne kondilne putanje u desnom i levom TMZ merene na nivoima od 3, 6, 9 i 12 mm pri protruziji mandibule kod ispitanika kontrolne i studijske grupe prikazane su u tabelama 1 i 2.

Tabela 1
Vrednosti nagiba sagitalne kondilne putanje (u stepenima) kod ispitanika kontrolne (K) i studijske grupe (S) u desnom temporomandibularnom zglobu

Sagitalna kondilna putanja, desno (mm)	Grupa	Broj ispitanika	\bar{x}	SD	KV (%)	<i>p</i>
3	S	30	41,87	11,14	26,61	0,215
	K	30	45,43	10,88	23,96	
6	S	29	37,18	9,52	25,61	0,338
	K	30	39,86	11,68	29,31	
9	S	24	33,07	7,84	23,70	0,133
	K	25	37,13	10,50	28,29	
12	S	12	27,56	5,18	18,80	0,29

\bar{x} – srednje vrednosti; SD – standardna devijacija; KV – koeficijent varijacije

Tabela 2
Vrednosti nagiba sagitalne kondilne putanje (u stepenima) kod ispitanika kontrolne (K) i studijske grupe (S) u levom temporomandibularnom zglobu

Sagitalna kondilna putanja, levo (mm)	Grupa	Broj ispitanika	\bar{x}	SD	KV (%)	<i>p</i>
3	S	30	43,96	9,96	22,67	0,977
	K	30	44,04	11,40	25,90	
6	S	30	37,72	8,89	23,57	0,635
	K	30	38,98	11,39	29,22	
9	S	23	33,13	8,28	25,00	0,527
	K	25	35,07	12,24	34,90	
12	S	10	30,35	7,99	26,33	0,221
	K	12	35,86	11,69	32,60	

\bar{x} – srednje vrednosti; SD – standardna devijacija; KV – koeficijent varijacije

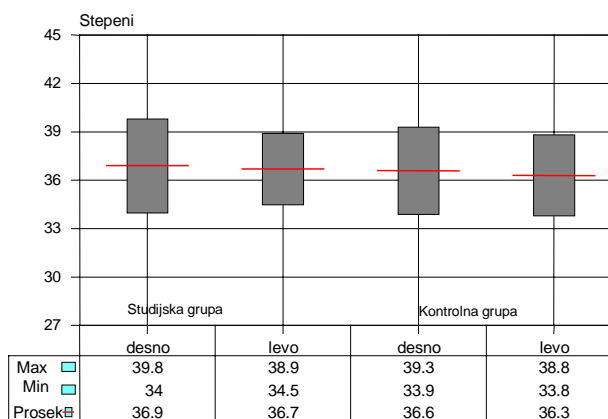
Analizom ovih vrednosti nisu utvrđene statistički značajne razlike između ispitanika kontrolne i studijske grupe na levoj i desnoj strani pri protruzionoj kretnji donje vilice ($p > 0,05$).

Uoprednom analizom vrednosti uglova sagitalne kondilne putanje u levom i desnom TMZ nisu utvrđene statistički značajne razlike ni među ispitanicima studijske, niti među ispitanicima kontrolne grupe ($p > 0,05$).

Nagibi sagitalne kondilne putanje kod ispitanika kontrolne i studijske grupe u levom i desnom TMZ pri graničnoj protruziji mandibule prikazani su u tabeli 3 i na slici 1.

Vrednosti nagiba sagitalne kondilne putanje kod ispitanika u studijskoj grupi u desnom TMZ iznosile su od 21,9 do 55,6 stepeni, a u levom zglobu od 26,9 do 48,2 stepena. Kod ispitanika u kontrolnoj grupi vrednosti u desnom TMZ kretale su se od 24,0 do 51,3 stepena, a u levom TMZ od 22,0 do 48,5 stepeni. Prosečne vrednosti nagiba sagitalne kondilne putanje u desnom TMZ kod ispitanika studijske grupe iznosile su $36,9 \pm 7,4$ stepena, a u levom TMZ od $36,7 \pm 5,5$ stepeni. Kod ispitanika u kontrolnoj grupi vrednosti u

desnom TMZ iznosile su od $36,6 \pm 6,9$ stepeni, a levom TMZ od $36,3 \pm 6,3$ stepena. Ova analiza pokazala je da nema



Sl. 1 – Prosečne vrednosti i interval pouzdanosti nagiba kondilne putanje u levom i desnom temporomandibularnom zglobu (TMZ) kod ispitanika studijske i kontrolne grupe merena na nivou granične protruzije mandibule

Tabela 3
Prosečne vrednosti nagiba sagitalne kondilne (u stepenima) putanje u desnom i levom temporomandibularnom zglobu kod ispitanika studijske i kontrolne grupe merene pri graničnoj protruziji mandibule

Statistički parametri	Studijska grupa		Kontrolna grupa	
	desno	levo	desno	levo
Broj ispitanika	30	30	30	30
Minimalna vrednost	21,9	26,9	24,0	22,0
Maksimalna vrednost	55,6	48,2	51,3	48,5
Prosečna vrednost	36,91	36,70	36,63	36,29
Standardna devijacija	7,40	5,50	6,88	6,33
Koeficijent varijacije (%)	20,06	14,99	18,79	17,45
<i>p</i> – (unutar grupa)	> 0,05			
<i>p</i> – (između grupa)	> 0,05			

statistički značajnih razlika u prosečnim vrednostima nagiba sagitalne kondilne putanje kako između ispitanika studijske i kontrolne grupe, tako i unutar grupa upoređujući desni i levi TMZ ($p > 0,05$). Sa verovatnoćom $p = 0,95$ može se očekivati da se vrednosti nagiba sagitalne kondilne putanje u studijskoj grupi kreće desno od 34,0 do 39,8 stepeni, a levo od 34,5 do 38,9 stepeni, kontrolnoj grupi desno od 33,9 do 39,3 stepena, a levo od 33,8 do 38,8 stepeni (slika 1).

Rezultati dužine sagitalne kondilne putanje kod ispitanika kontrolne i studijske grupe u levom i desnom TMZ prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4

Dužina sagitalne kondilne putanje (u mm) kod ispitanika kontrolne i studijske grupe

Dužina sagitalna kondilne putanje	Kontrolna grupa		Studijska grupa	
	desno	levo	desno	levo
Prosečna vrednost	11,0	11,60	10,2	10,71
Standardna devijacija	3,45	3,56	2,48	2,68
Koeficijent varijacije (%)	29,4	30,72	24,02	25,01
p – (unutar grupa)	> 0,05			
p – (između grupa)	> 0,05			

Prosečne dužine sagitalne kondilne putanje u desnom TMZ kod ispitanika studijske grupe iznosile su $10 \pm 2,48$ mm, a u levom $10,77 \pm 2,68$ mm. Prosečne dužine sagitalne kondilne putanje u desnom TMZ kod ispitanika kontrolne grupe iznosile su $11,0 \pm 3,45$ mm, a u levom $11,60 \pm 3,56$ mm. Iako je evidentno da razlike u dužini sagitalne kondilne putanje postoje, kako između desnog i levog TMZ, tako i između studijske i kontrolne grupe, t -test nije pokazalo da su one statistički značajne (tabela 4).

Diskusija

Poremećaji u pokretljivosti donje vilice (nepodudarnost sredina zubnih nizova u IKP, smanjeni dijapazoni otvaranja usta, protruzijske i laterotruzijske kretnje, devijacije i defleksije mandibule pri otvaranju usta, iregularnosti u trajektorijama kondilne i interincizalne tačke pri kretanjama mandibule) poznati su znaci TMD koji se navode u brojnim epidemiološkim studijama^{7, 16, 20, 24–27}.

Znaci poremećene pokretljivosti donje vilice zapažaju se već pri običnom kliničkom pregledu bolesnika koji obuhvata merenje dijapazona maksimalnog otvaranja usta, protruzijske i laterotruzijskih kretnji, merenje devijacije, defleksije pri otvaranju usta, registrovanje nepodudarnosti sredine zubnih nizova u IKP itd. Ovi poremećaji mogu biti posledica poremećene funkcije TMZ izazvane promenama na zglobnim površinama, degenerativnim i zapaljenskim procesima, traumom, fizičkim preprekama u zglobu ili diskusnokondilnom inkordinacijom^{1, 5, 20, 22}.

Sve studije o pokretljivosti kondila baziraju se na preciznom iznalaženju centara rotacije kondila ili projekcija terminalne šarnirske osovine^{28, 29}. Registracije pomeranja priznatih kinematskih ili arbitrarno određenih centara rotacije kondila pri otvaranju i zatvaranju usta, protruziji i retruziji mandibule ukazuju da tok, oblik i uniformnost registrovanih trajektorija zavise, uglavnom, od lokalizacije odabrane refe-

rentne tačke na kondilu (centra rotacije)^{30, 31}. Utvrđeno je, nadalje, da zavisno od lokalizacije referentne tačke na kondilu (centra rotacije), kondilne trajektorije dobijene pri otvaranju i zatvaranju usta pokazuju nizak stepen kongruentnosti, odnosno da najčešće divergiraju ili se ukrštaju, dok se kondilne trajektorije pri protruziji i retruziji mandibule poklapaju bez značajnih devijacija²⁶. Stoga, u cilju dijagnostike TMD preporučuje se analiza kondilnih trajektorija dobijenih pri protruziji (retruziji) mandibule i precizan izbor referentne tačke na kondilu (centra rotacije).

Od brojnih kinematski ili arbitrarno određenih centara rotacije kondila koji se koriste pri registracijama mandibulnih pokreta pokazalo se da kinematski određene projekcije terminalne šarnirske osovine i projekcije tkz. kinematske ose rotacije imaju najveću vrednost, jer se ove referentne tačke nalaze uvek unutar kondila i najpribližnije reprezentuju fiziološke (patološke) pokrete kondila^{26, 28, 29}. Prema savremenim referencama, kinematska osa rotacije, kinematski centar rotacije, predstavlja referentnu tačku u predelu kondila čije se trajektorije poklapaju pri različitim kretanjama mandibule u sagitalnoj ravni, odnosno pokazuju najmanje diskrepance pri kretanjama otvaranja i zatvaranja usta, protruzije i retruzije^{25, 26, 32, 33}.

U ovoj studiji analizirane su putanje kinematskog centra kondila u tri prostorne ravni. Registrovani su parametri kod svakog ispitanika i u kontrolnoj i u studijskoj grupi. Statističke analize dobijenih podataka pokazuju da inklinacije sagitalne kondilne putanje, inklinacije lateralne kondilne putanje i veličine ugla pomaka u kondilu radne strane u odnosu na sve tri prostorne ravni, kao i dužine ovih putanja ne pokazuju značajne razlike ni između desnog i levog TMZ u istoj grupi ispitanika, ni između ispitanika studijske i kontrolne grupe. Kako inklinacija sagitalne, odnosno lateralne kondilne putanje, ugao pomeranja kondila na radnoj strani i dužine ovih putanja zavise najviše od anatomske konfiguracije zadnjeg i medijalnog zida fose artikularis (eminencije artikularis) i elastičnosti zglobnih ligamenata, a nagib incizalne putanje od oblika lingvalnih fosa gornjih prednjih zuba, kao i inklinacije osovine prednjih zuba i njihovog odnosa u IKP, logično je pretpostaviti da ove individualne determinante nisu pretrpele veća oštećenja kod ispitanika studijske grupe, koja bi mogla uticati na inklinaciju kondilnih putanja, interincizalne putanje, kao i njihovu dužinu. Ovo se može objasniti činjenicom da su ispitanici uključeni u ovu studiju relativno mlade osobe sa očuvanom okluzijom i relativno zdravim temporomandibularnim zglobovima.

Vrednovanje trajektorija različitih kondilnih tačaka pri kretanjama mandibule ima, međutim, relativnu vrednost u dijagnostici TMD i zavisi direktno od izbora referentne kondilne tačke (centra kondila). Istraživanja u ovoj studiji nisu dokazala postojanje značajnih razlika u obliku, dužini i inklinaciji kondilnih trajektorija pri protruziji (retruziji) mandibule, kao ni pri otvaranju (zatvaranju) usta između ispitanika sa znacima i simptomima TMD i ispitanika kontrolne grupe, iako je kao referentna kondilna tačka korišćen kinematski centar rotacije kondila²⁸⁻³⁰. Ovo se može objasniti činjenicom da oblik, dužina i inklinacija kondilnih trajektorija zavise uglavnom od anatomskih karakteristika zglobnih jama i očuvanosti zglobnih površina, a manje od stanja okluzije i mišićnog sistema. Pošto je ova studija izvršena na mladim ispitanicima, pretpostavlja se da bez obzira na prisutne znake TMD u ovom uzorku nije bilo ispitanika sa degenerativnim oštećenjima zglobnih površina, trajnim dislokacijama diskusa articularisa, prisustvom priraslica ili drugih prepreka između zglobnih površina koje bi se iskazale u obliku, dužini i inklinaciji kondilnih putanja pri analizama kretnji donje vilice.

Zaključak

Istraživanja kretnji donje vilice u okviru ove studije ukazuju na značaj izbora referentne kondilne tačke (centra rotacije) pri kinematskim analizama kondilnih trajektorija i upućuju na značaj korišćenja kinematskog centra rotacije. Pokazalo se da su trajektorije kinematskog centra pri protruziji i retruziji mandibule najhomogenije, odnosno pokazuju najmanji stepen divergencije. Kako su nepodudarnosti (ukrštanja, divergencije) kondilnih putanja pri protruziji i retruziji mandibule, kao i otvaranju i zatvaranju usta česte i kod zdravih ispitanika, analize kondilnih putanja mogu se koristiti u dijagnostici TMD.

Ova studija nije dokazala postojanje značajnih razlika u obliku, dužini i inklinaciji kondilnih trajektorija pri protruziji (retruziji) mandibule između ispitanika sa znacima i simptomima TMD i ispitanika kontrolne grupe, iako je kao referentna kondilna tačka korišćen kinematski centar kondila. Pantografska registracija kondilnih putanja uz korišćenje kinematskog centra rotacije kao referentne tačke mogu se koristiti u dijagnostici i terapiji bolesnika sa TMD.

L I T E R A T U R A

1. *Bianchini EMG, Paiva G, Andrade CRF*. Mandibular movement patterns during speech in subjects with temporomandibular disorders and in asymptomatic individuals. *Cranio* 2008; 26(1): 50–8.
2. *Bianchini EMG, Andrade CRF*. A model of mandibular movements during speech: normative pilot study for the Brazilian Portuguese Language. *Cranio* 2006; 24(3): 197–206.
3. *Nekora-Azak AN, Evlioglu G, Ordulu M, Issever H*. Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in a Turkish population. *J of Oral Rehabilitation* 2006; 33: 81–4.
4. *Bonjardim LR, Gavião MD, Castelo PM, Garcia RCM*. Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents. *Braz Oral Res* 2005; 19: 93–8.
5. *Casanova-Rosado JF, Medina-Solis CE, Vallejos-Sanchez AA, Hernandez-Prado B, Avila-Burgos L*. Prevalence and associated factors for temporomandibular disorders in a group of Mexican adolescents and youth adults. *Clin Oral Invest* 2006; 10: 42–9.
6. *Dodić S, Staničić-Sinobad D, Vukadinović M*. The relationship with occlusal disharmonies and symptoms of temporomandibular disorders. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(9–10): 380–5. (Serbian)
7. *Dodić S*. Prevalence of craniomandibular dysfunction signs and symptoms in students of the school of stomatology in Belgrade. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(9–10): 294–301.
8. *Helkimo, M*. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Sven Tandlak Tidsskr* 1974; 67(2): 101–21.
9. *Nielsen I, Marcel T, Chun D, Miller AJ*. Patterns of mandibular movements in subjects with craniomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 1990; 63(2): 202–17.
10. *Murray GM, Phanachet I, Uchida S, Whittle T*. The human lateral pterygoid muscle: a review of some experimental aspects and possible clinical relevance. *Aust Dent J* 2004; 49(1): 2–8.
11. *Ruangsi S, Whittle T, Wanigaratne K, Murray GM*. Functional activity as superior head of human lateral pterygoid muscle during isometric force. *J Dent Res* 2005; 84: 548–53.
12. *Klinenberg I*. Occlusion. Principles and Assessment. 1st ed. Wright ed. Oxford; 1991.
13. *Isberg-Holm A, Ivarsson R*. The movement pattern of the mandibular condyles in individualis with and without clicking: a clinical cineradiographic study. *Dentomax Radiol* 1980; 9(2): 58–69.
14. *Mogini F, Capurso U*. Factors influencing the pantographic tracings of mandibular movements. *J Prosthet Dent* 1982; 48: 585–98.
15. *Mauderli AP, Lundeen HC, Loughner B*. Condylar movements recordings for analyzing TMJ derangements. *J Craniomandib Disord* 1988; 2(3): 119–27.
16. *Stiesch-Scholz M, Demling A, Rossbach A*. Reproducibility of jaw movements in patients with craniomandibular disorders. *J Oral Reh* 2006; 33: 807–12.
17. *Jankeelson B, Swain C, Crane P, Radke J*. Kinesiometric instrumentation: a new technology. *J Am Dent Assoc* 1975; 90: 834–40.
18. *Clayton JA, Kotowicz WE, Zahler JM*. Pantographic tracings of mandibular movements and occlusion. *J Prosthet Dent* 1971; 25(4): 389–96.
19. *Hobo S, Mochizuki S*. A kinematic investigation of mandibular border movement by means of an electronic measuring system. *J Prosthet Dent* 1983; 50: 368–73.
20. *Huddleston Slater JJ, Lobbexoo F, Chen YJ, Naeije M*. A comparative study between clinical and instrumental methods for the recognition of internal derangements with a clicking sound on condylar movement. *J Orofac Pain* 2004; 18(2): 138–47.
21. *Clayton JA, Beard CC*. An electronic, computerized pantographic reproducibility index for diagnosing temporomandibular joint dysfunction. *J Prosthet Dent* 1986; 55(4): 500–5.
22. *Hirsch C, John MT, Lantenschlager C, List T*. Mandibular jaw movement capacity in 10–17 yr-old children and adolescents: normative values and influence of gender, age, and temporomandibular disorders. *Eur J Oral Sci* 2006; 114: 465–70.
23. *Kalaykova S, Naeije M, Slater JH*. In condylar position a predictor for functional signs of TMJ hypermobility. *J Oral Rehabil* 2006; 33: 349–55.
24. *Matsumura H, Tsukiyama Y, Koyano K*. Analysis of sagittal condylar path inclination in consideration of Fischer's angle. *J Oral Rehabil* 2006; 33: 514–9.

25. *Bernhardt O, Koppers N, Rosini M, Mayer G.* Comparative tests of arbitrary and kinematic transverse horizontal axis recordings of mandibular movements. *J Prosthet Dent* 2003; 89: 175–9.
26. *Kobs G, Didžiulyte A, Kirlys R, Stacevicius M.* Reliability of ARCUSdigma (KaVo) in diagnosing temporomandibular joint pathology. *Stomatologia, Baltic Dental and Maxillofacial Journal* 2007; 9: 47–55.
27. *Bakalczuk M, Bozyk A, Iwanek M, Borowicz J, Sykut J, Kleinrok J.* Diagnosis abilities of three-dimensional electronic axiography on the basis of ARCUSdigma device. *Ann Univ Mariae Ciuri Scłodowska Med* 2004; 59: 324–7.
28. *Naeije M, Huddleston Slater JJ, Lobbezoo F.* Variation in movement traces of the kinematic center of the temporomandibular joint. *J Orofacial Pain* 1999; 13: 121–5.
29. *Yatabe M, Zwijnenburg A, Megens CCEJ, Naeija M.* The kinematic center: a reference point for condylar movements. *J Dental Res* 1995; 74: 1644–9.
30. *Zwijenburg A, Naeije MM.* Influence of choice of reference point on the condylar movement paths during mandibular movements. *J Oral Rehabil* 1996; 23(12): 832–7.
31. *Peck CC, Murray GM, Johnson CWL, Klinberg IJ.* The variability of condylar point pathways. *J Prosthet Dent* 1997; 77(4): 394–404.
32. *Darendeliler N, Dincer M, Soylu R.* The biomechanical relationship between incisor and condylar guidances in deep bite and normal cases. *J Oral Rehabil* 2004; 31(5): 430–7.
33. *Yoon HJ, Kristin DZ, Rebellato J, Kai-Nan A, Eugene EK.* Kinematic study of the mandible using an electromagnetic tracking device and custom dental appliance: Introducing a new technique. *J Biomech* 2006; 39: 2325–30.

Primljen 30. III 2009.
Revidiran 7. V 2009.
Prihvaćen 3. VIII 2009.



Ispitivanje finansijskih tokova u zdravstvenom sistemu Republike Srbije u periodu od 2003. do 2006. godine

Assessment of financial flow in the health system of Serbia in a period 2003–2006

Milena Gajić-Stevanović*, Nevenka Teodorović†, Snežana Dimitrijević*,
Dragan Jovanović‡

*Institut za javno zdravlje Srbije „Milan Jovanović-Batut“, Beograd; †Stomatološki fakultet, Beograd; ‡Komora zdravstvenih ustanova Srbije, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Glavni cilj zdravstvene politike svake zemlje jeste postizanje finansijske održivosti samog zdravstvenog sistema, kao i obezbeđenje veće dostupnosti zdravstvenim uslugama celom stanovništvu. U ostvarivanju ovog cilja zemlje Evropske unije ustanovile su i u svoje zdravstvene sisteme implementirale Nacionalne zdravstvene račune (NZR). Kao alatka za menadžment u zdravstvu na osnovu dokaza, NZR pruža podatke o finansijskim tokovima u zdravstvu na nacionalnom nivou i omogućuje međunarodno poređenje. Cilj ovog rada bio je da se pomoću NZR ispituju finansijski tokovi u zdravstvenom sistemu Republike Srbije, utvrdi obrazac zdravstvene potrošnje i odrede zdravstveni indikatori koji će omogućiti poređenje zdravstvenog sistema Srbije sa sistemima drugih zemalja. **Metode.** Izvršena je retrospektivna analiza zdravstvenih i finansijskih statističkih podataka iz završnih izveštaja relevantnih državnih institucija u periodu od 2003. do 2006. godine. Mnogostruki izvori podataka o zdravstvenoj potrošnji analizirani su po metodologiji NZR i uputstvu *Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) „System of Health Accounts (SHA)“ Version 1.0.* **Rezultati.** Ukupna izdvajanja za zdravstvo činila su 8,6% bruto domaćeg proizvoda (BDP) u 2003. godini, 8,3% BDP u 2004, 8,7% BDP u 2005. i 9% BDP u 2006. godini. Republički zavod za zdravstveno osiguranje (RZZO) bio je predominantni finansijer u javnom sektoru

finansijera u zdravstvu sa 93% učešća u 2006. godini. Najveći deo finansijskih sredstava usmeravan je u bolnice i za usluge lečenja. Izdvajanje po glavi stanovnika u 2006. godini u Srbiji bilo je 356 dolara. Od ukupnih sopstvenih sredstava, stanovništvo Srbije finansiralo je državne ustanove sa 21,28%, što iznosi 7,3% od ukupnih rashoda za zdravstvo, a privatne sa 78,72%, što iznosi 27% od ukupnih rashoda za zdravstvo. Srbija je 2006. godine imala slična izdvajanja BDP sa prosekom Evropske unije, a od zemalja u regionu manje je izdvajala od Bosne i Hercegovine. Međutim, ova izdvajanja u apsolutnom iznosu predstavljaju mala sredstva, što je posledica relativno niskog nivoa BDP Srbije. **Zaključak.** Uspostavom NZR utvrđen je obrazac zdravstvene potrošnje u Republici Srbiji i omogućeno je poređenje njenog zdravstvenog sistema sa sistemima drugih zemalja. U periodu 2003-2006. godina uočena je sličnost između Srbije i zemalja Evropske unije u visini prosečnih izdvajanja za zdravstvenu zaštitu, iskazana kao procenat od BDP, kao i u odnosu finansijera u zdravstvenom sistemu. Međutim, utvrđen je veliki disparitet u kupovnoj moći zdravstvenih usluga između stanovništva Srbije i stanovništva ostalih evropskih zemalja.

Ključne reči:
zdravstvena zaštita, pružanje usluga; zdravstvena zaštita, troškovi; srbija.

Abstract

Background/Aim. The main goal of every health policy is not merely the establishment of the health system sustainability, but the accessibility of health services to the whole population, as well. This objective is shared in European Union countries, and the consequence is the implementation of National Health Accounts (NHA). NHA, as a tool for evidence-based management, provides data regarding financial flow in health at national

level and allows international comparability. The aim of this study was to determine Serbian overall health spending patterns by National Health Accounts, and to determine health care indices to provide policy makers with internationally comparable health indicators. **Methods.** A retrospective analysis of healthcare expenditures was obtained from the published final financial reports of relevant state institutions during a period of 2003 to 2006. The various sources of data on healthcare expenditures were connected according to instructions by the

OECD "A System of Health Accounts (SHA)" Version 1.0. **Results.** The obtained results showed: health expenditures in Serbia made up 8.6%, 8.3%, 8.7% and 9 % of the GDP in 2003, 2004, 2005 and 2006, respectively; the Health Insurance Fund was a predominant financing source of the public sector with 93% in 2006; the largest part of the total health expenditures went towards hospitals and for health services; the expenditure per capita in 2006 was 365 US\$; Serbian population finances the state institutions "out of pocket" with 21.28% of their sources, which was 7.3% of the total healthcare expenditures, and the private institutions with 78.72% of their financial sources, which is 27% of the total healthcare expenditures. In 2006 Serbia allocated financial resources out of GDP in the amount similar to the European Union, while comparing to the countries of the region, these funds were less only than in Bosnia and Herzego-

vina. This allocating of financial resources in total, however, was low as the consequence of relatively low level of GDP in Serbia. **Conclusion.** Establishing NHA provided a pattern of national healthcare spending and allowed a comparison of healthcare system in Serbia with the systems of other countries. Analysing a period 2003-2006 revealed a similarity between Serbia and the countries of the European Union in regard to the level of average financial resources allocation for healthcare expressed as a percentage of GDP, as well as in regard to financiers in the system of healthcare. A high purchasing power disparity, however, in healthcare services was observed between the population of Serbia and other European countries.

Key words:
delivery of health care; health care costs; serbia.

Uvod

Praktična implementacija zdravstvene politike u vezi sa usmeravanjem resursa u zdravstvu zahteva postojanje bazičnih finansijskih i nefinansijskih podataka o različitim dimenzijama zdravstvenog sistema sa ciljem postizanja ne samo finansijske održivosti samog sistema, već i poboljšanja dostupnosti zdravstvenih usluga najširem krugu korisnika.

Za pomenuti cilj zalažu se sve zemlje Evropske unije, zbog čega su ustanovile i u svoje zdravstvene sisteme implementirale Nacionalni zdravstveni račun (NZR). Nacionalni zdravstveni račun predstavlja niz statističkih podataka koji opisuju ukupne troškove vladinog i nevladinog sektora u zdravstvenom sistemu povezujući sektor finansiranja zdravstva sa odgovarajućim vladinim institucijama.

Nacionalni zdravstveni račun služi za definisanje protoka novčanih sredstava u zdravstvenom sektoru prikupljanjem podataka o finansiranju i potrošnji finansijskih sredstava namenjenih za zdravstvo na nacionalnom nivou¹. On vezuje izvore finansiranja zdravstvenog sistema sa pružaocima zdravstvenih usluga i korisnicima istih. Na taj način meri se finansijski protok između izvora finansiranja, koje u Srbiji čine javni sektor sa budžetom Republike, budžetom Autonomne pokrajine Vojvodine, budžetima opština i gradova, budžetima Ministarstva odbrane, Ministarstva pravde i Republičkim zavodom za zdravstveno osiguranje (RZZO), privatni sektor sa sopstvenim izdacima stanovništva za zdravstvo, privatnim osiguranjima, preduzećima i sektor ostalih finansijera predstavljen stranim donatorima; pružalaca usluga, koje čine oni koji primaju finansijska sredstva za pružanje usluga u zdravstvenom sistemu, a po metodologiji NZR oni su podeljeni na: bolnice, ustanove socijalne zaštite, pružaocce vanbolničke zdravstvene zaštite, apoteke, ustanove za pripremu i upravljanje programima zdravstvene zaštite, kao što su instituti i zavodi za javno zdravlje, ustanove koje pružaju usluge administracije, kao što su Ministarstvo zdravlja i RZZO, koji imaju i ulogu finansijera i pružaoca usluga, kao i funkcija ili tipova pruženih usluga i aktivnosti u zdravstvenom sistemu koji su u NZR klasifikovani na sledeći način:

lečenje, rehabilitacija, dugoročna nega, laboratorijske, dijagnostičke i usluge prevoza bolesnika, medicinska dobra raspodeljena na bolesnike na vanbolničkom lečenju, preventivne i usluge zaštite na radu, usluge zdravstvene administracije i zdravstvenog osiguranja².

Ono što je jedinstveno za sve zemlje jeste da NZR služi donosiocima zdravstvene politike da: identifikuju probleme u zdravstvenom sistemu, prepoznaju uslove za poboljšanje i razvijanje strategije za pravičniji raspored finansijskih sredstava, ustanove mogućnost za što bolju iskorišćenost postojećih kapaciteta i da kontrolišu primenu postojećih zakona³.

Onima koji planiraju finansiranje zdravstvenog sistema NZR omogućuje da imaju bolji uvid u tokove finansijskih resursa namenjenih zdravstvu, da vrše analizu trendova potrošnje u prethodnom periodu, kao i da vrše predviđanja budućih kretanja u finansiranju zdravstvenog sektora⁴.

Nacionalni zdravstveni račun, kao alatka za menadžment u zdravstvu na osnovu dokaza, ne samo da pruža podatke o finansijskim tokovima u zdravstvu na nacionalnom nivou, već omogućuje i poredenje i razmenu rezultata u međunarodnim okvirima.

Cilj ovog rada bio je da se pomoću NZR utvrdi obrazac zdravstvene potrošnje u Republici Srbiji i odrede zdravstveni indikatori koji će omogućiti poredenje zdravstvenog sistema Srbije sa sistemima drugih zemalja.

Metode

Izvršena je retrospektivna analiza zdravstvenih i finansijskih podataka iz publikovanih završnih finansijskih izveštaja relevantnih državnih institucija u periodu od 2003. do 2006. godine⁵.

Metodološki okvir ove studije bila je međunarodno uporediva metodologija formiranja zdravstvenih računa koju su izradili Svetska zdravstvena organizacija (WHO), Svetska banka (WB) i Organizacija za međunarodnu saradnju i ekonomski razvoj (OECD)^{3,6}, kao i metodološko uputstvo koje su Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Republički zavod za statistiku preveli i prilagodili potrebama izrade NZR u Sr-

biji⁷. Mnogostruki izvori podataka o zdravstvenoj potrošnji povezani su po uputstvu *Organisation for Economic, Cooperation and Development (OECD) „System of Health Accounts (SHA)“ Version 1.0*⁸⁻¹².

Rezultati

Finansiranje zdravstvenog sistema u Srbiji u periodu od 2003 do 2006. godine, karakterisala je predominantna uloga javnog sektora finansijera, što je prikazano u tabeli 1.

Rezultati istraživanja pokazuju da su ukupna izdvajanja za zdravstvo iznosila 8,6% bruto domaćeg proizvoda (BDP) u 2003. godini, 8,3% BDP u 2004, 8,7% u 2005, a 9% BDP u 2006. godini.

Učešće stranih donacija u finansiranju zdravstva sa 0,05% BDP u 2004. godini, smanjilo se na 0,02% BDP u 2005. i 2006. godini.

U okviru javnog sektora finansijera zdravstva u Srbiji utvrđeno je da je predominantni finansijer bio RZZO sa učešćem od 93% u 2006. godini, 92,7 % u 2005. godini, 91,5% u 2004. i 87% u 2003. godini

Utvrđeno je da se od ukupnih sredstava namenjenih zdravstvenoj zaštiti najveći deo usmeravan u bolnice, a najmanji deo za opštu zdravstvenu upravu i osiguranje (tabela 2).

U periodu od 2003. do 2006. godine registrovano je smanjenje usmeravanja finansijskih sredstava u bolničke ustanove sa 4,63% BDP u 2003. na 4,11% BDP u 2006. godini.

Funkcije ili tipovi pruženih usluga i aktivnosti u zdravstvenom sistemu, posmatrano u svim godinama obuhvaćenim ovom studijom, pokazuju da se najviše finansijskih sredstava usmeravalo za usluge lečenja bolesnika (tabela 3).

Utvrđeno je da se izdvajanje po glavi stanovnika povećavalo sa 226 dolara u 2003. godini, preko 265 dolara u

Tabela 1
Finansiranje po izvorima internacionalne klasifikacije zdravstvenih računa – klasifikaciji finansijera u zdravstvu (ICHA-HF)¹ izraženo u procentima (%) u odnosu na bruto domaći proizvod (BDP)

Finansijeri	Finansiranje po godinama (% BDP)			
	2003.	2004.	2005.	2006.
HF.1	6,21	5,90	5,97	5,89
HF.2	2,37	2,35	2,71	3,09
HF.3	0,02	0,05	0,02	0,02
Ukupno	8,6	8,3	8,7	9,0

HF.1 – javni sektor finansijera, HF.2 – privatni sektor finansijera, HF.3 – sektor stranih finansijera.

Tabela 2
Finansiranje zdravstvenih ustanova prema Internacionalnoj klasifikaciji pružalaca usluga (ICHA-HP)¹ izraženo u procentima (%) bruto domaćeg proizvoda (BDP)

Zdravstvene ustanove	Finansiranje po godinama (% BDP)			
	2003.	2004.	2005.	2006.
HF.1	4,63	4,21	4,21	4,11
HF.3	1,44	1,79	1,71	1,83
HF.4	1,68	1,69	2,23	2,53
HF.5	0,24	0,17	0,16	0,17
HF.6	0,33	0,17	0,14	0,11
HF.7	0,28	0,26	0,25	0,25
HF.9	0,00	0,01	0,00	0,00

HP.1 – bolnice, KC, KBC, ZC; HP.3 – domovi zdravlja i druge ustanove pružaoci vanbolničke zaštite; HP.4 – apoteke i maloprodaja medicinskih pomagala; HP.5 – instituti i zavodi za javno zdravlje; HP.6 – opšta zdravstvena uprava i osiguranje - Ministarstvo zdravlja i Republički zavod za zdravstveno osiguranje; HP.7 – ustanove zaštite na radu; HP.9 – ustanove u inostranstvu

Tabela 3
Finansiranje zdravstvenih usluga prema Internacionalnoj klasifikaciji zdravstvenih računa – klasifikaciji zdravstvenih usluga (ICHA-HC)¹ izraženo u procentima (%) bruto domaćeg proizvoda (BDP)

Zdravstvene ustanove	Finansiranje po godinama (% BDP)			
	2003.	2004.	2005.	2006.
HF.1	4,99	4,78	4,71	4,79
HF.2	0,29	0,32	0,36	0,24
HF.3	0,04	0,04	0,05	0,04
HF.4	0,40	0,48	0,54	0,49
HF.5	1,79	1,82	2,24	2,66
HF.6	0,76	0,69	0,67	0,68
HF.7	0,33	0,17	0,13	0,10

HC.1 – usluge lečenja; HC.2 – usluge rehabilitacije; HC.3 – usluge dugoročne nege; HC.4 – pomoćne usluge zdravstvene zaštite: laboratorijske, dijagnostičke i prevoz pacijenata; HC.5 – lekovi i ostala medicinska potrošna dobra na vanbolničkom lečenju; HC.6 – prevencija i usluge zaštite na radu; HC.7 – usluge administracije javne uprave i zdravstvenog osiguranja

2004. godini, 295 dolara u 2005. godini, na 356 dolara u 2006. godini (tabela 4).

svim zemljama, osim u Grčkoj, dominira učešće državnog u odnosu na privatni sektor.

Tabela 4

Parametri	Rashodi po godinama			
	2003.	2004.	2005.	2006.
URZ (dinari)	97 153,751	115 000,777	146 194,832	177 262,634
URZ izraženi u % u odnosu na bruto domaći proizvod (BDP)	8,6	8,3	8,7	9,0
Rashodi RZZO (dinari)	61 190,800	75 297,876	93 229,623	108 274,764
% od BDP	5,4	5,4	5,5	5,5
% od URZ	63	65	64	61
URZ po glavi stanovnika (US\$)	226	265	295	356
URZ po glavi stanovnika (€)	200	212	237	284
URZ po glavi stanovnika (US\$ po kupovnoj moći)	474	525	548	776

URZ – ukupni rashodi za zdravstvenu zaštitu;
RZZO – Republički zavod za zdravstveno osiguranje;
BDP – bruto domaći proizvod

Utvrđen je odnos privatnih i javnih pružalaca usluga u zdravstvenoj zaštiti, kao i odnos privatnih i javnih izvora finansiranja u 2006. godini (tabela 5).

Izračunati indikatori zdravstvene potrošnje omogućili su poređenje procentualnog učešća rashoda za zdravstvenu zaštitu u BDP u Srbiji sa zemljama u regionu, u periodu od 2003. do 2006. godine (slika 2).

Tabela 5

Finansiranje zdravstvenih usluga u 2006. godini, izraženo u procentima od ukupnih rashoda za zdravstvenu zaštitu (URZ)

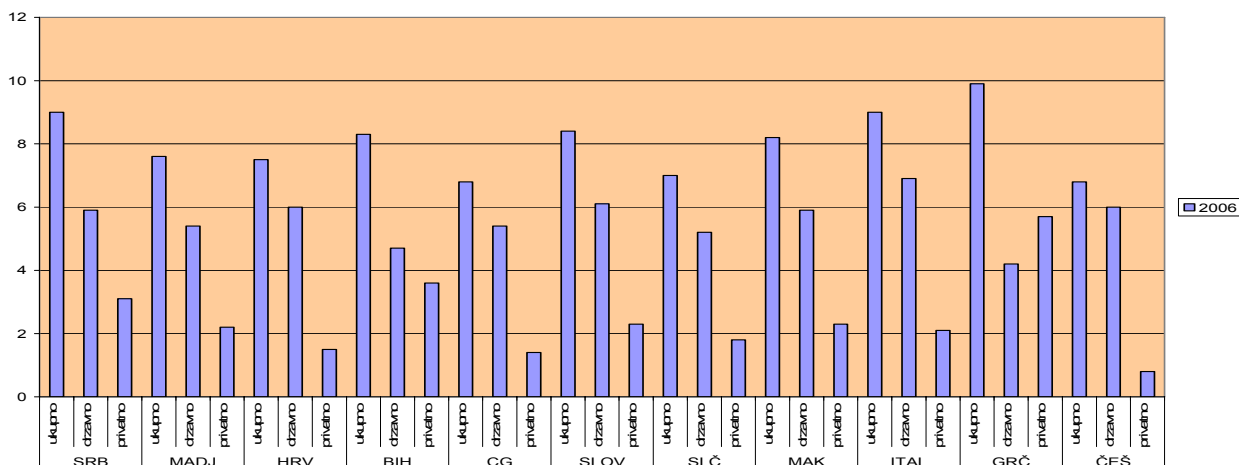
Finansijeri zdravstvenih usluga	Finansiranje zdravstvenih usluga (% URZ)		
	Privatni izvori	Javni izvori	Ukupno
Privatni izvori	27,0	7,3	34,3
Javni izvori	7,3	58,4	65,7
Ukupno	34,3	65,7	100,0

Istraživanje je pokazalo da stanovništvo Srbije od ukupnih sopstvenih sredstava finansira državne ustanove sa 21,28%, što iznosi 7,3% od ukupnih rashoda za zdravstvo, a privatne sa 78,72%, što iznosi 27% od ukupnih rashoda za zdravstvo.

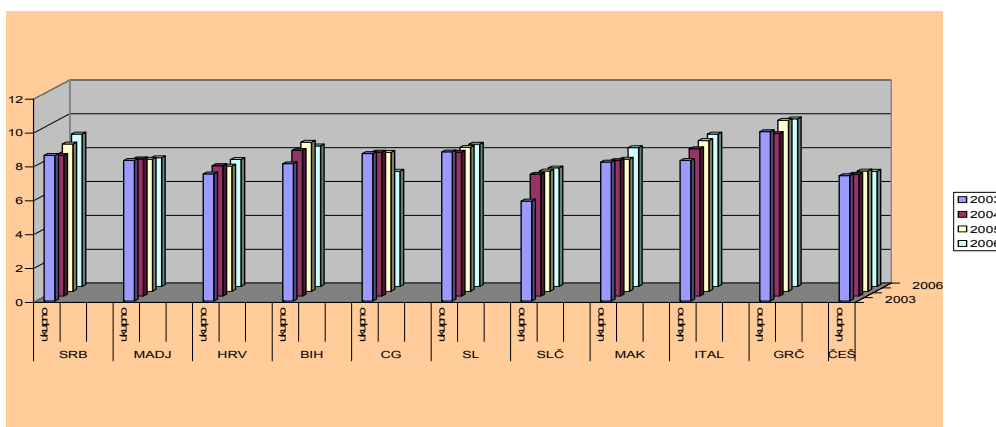
Poređenje odnosa učešća javnog i privatnog sektora finansijera u finansiranju zdravstva u Srbiji u 2006. godini sa zemljama iz okruženja dato je na slici 1. Uočava se da u

Izračunati su i ukupni rashodi za zdravstvenu zaštitu po glavi stanovnika, u vrednosti dolara izračunatim po kupovnoj moći stanovnika (slika 3). Ustanovljeno je da od 13 posmatranih evropskih zemalja jedino Makedonija, Rumunija i Albanija imaju niže ukupne rashode za zdravstvenu zaštitu po glavi stanovnika od Srbije.

2006

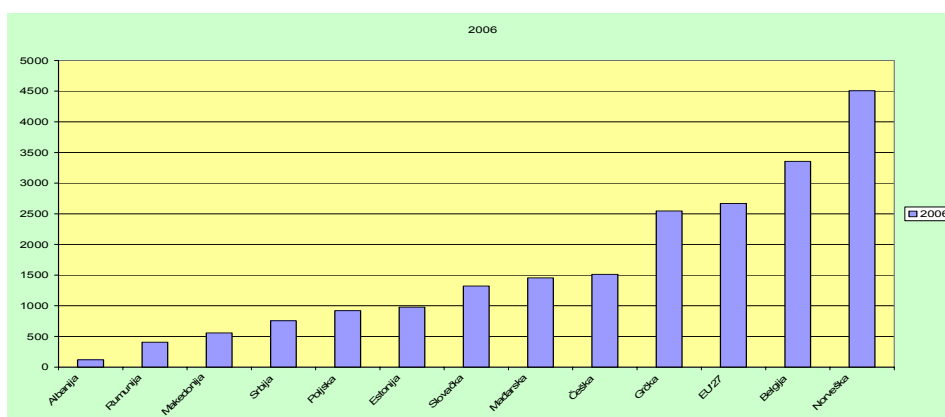


Sl. 1 – Struktura učešća javnog i privatnog sektora finansijera u 2006. godini u Srbiji i zemljama u okruženju, izraženo u % bruto domaćeg proizvoda (BDP)¹⁴



Srbija – SRB, Mađarska – MADJ, Hrvatska – HRV; Bosna i hercegovina – BiH; Crna Gora – CG; Slovenija – SL; Slovačka – SLČ; Makedonija – MAK, Italija – Ital; Grčka – GRČ; Češka – ČEŠ.

Sl. 2 – Ukupni rashodi za zdravstvo u Srbiji u periodu od 2003. do 2006. godine u poređenju sa zemljama u regionu, izraženi u % bruto domaćeg proizvoda BDP¹³



Sl. 3 – Ukupni rashodi za zdravstvenu zaštitu, u dolarima po kupovnoj moći po stanovniku u Srbiji i izabranim evropskim zemljama, 2006.¹⁴

Diskusija

Četiri godine rada na uspostavljanju NZR u Republici Srbiji rezultiralo je povećanjem vidljivosti finansijskih tokova u zdravstvenom sektoru. Prvi put je privatni sektor pružalaca zdravstvenih usluga i finansijera opserviran zajedno sa javnim sektorom. Formirane su tabele iz kojih su izvedeni pokazatelji zdravstvene potrošnje kritični za poređenje funkcionisanja zdravstvenog sistema Srbije sa sistemima drugih zemalja u periodu od 2003. do 2006. godine.

Period posmatranja finansijskih tokova u zdravstvu od četiri godine ne predstavlja sigurnu osnovu za validnu analizu i procenu budućih fiskalnih kretanja u tom sektoru. Ipak, rezultati pokazuju da sa izuzetkom 2004. godine, sa smanjenjem učešća javnog sektora finansijera u periodu od 2003 do 2006. godine, počevši od 6,21% BDP u 2003, do 5,89% BDP u 2006 godini, povećava se finansiranje zdravstvene zaštite iz privatnih izvora sa 2,37% BDP u 2003. godini na 3,09% BDP u 2006. godini.

U okviru javnog sektora finansijera u zdravstvu potvrđeno je da je RZZO najdominantniji finansijer koji je u periodu od 2003. do 2006. godine imao tendenciju konstantnog povećanja

učešća u finansiranju zdravstvene zaštite sa 5,4% BDP u 2003. i 2004. godini, na 5,5% BDP u 2005. i 2006. godini.

U ukupnim rashodima za zdravstvenu zaštitu u istom periodu RZZO je učestvovao sa 63% u 2003. godini, a sa 65% u 2004, da bi se učešće u ukupnim rashodima smanjilo u 2006. godini na 61%, iako je RZZO finansirao zdravstvenu zaštitu u 2006. godini u skoro duplom nominalnom iznosu u odnosu na 2003. godinu.

Sve veće potrebe starije populacije i zahtevi stanovništva za novim tehnologijama, vremenom čine finansijska sredstva RZZO nedovoljnim, bez obzira što postoji trend rasta povećanog finansijskog izdvajanja od strane RZZO iz godine u godinu.

Situacija je ista širom Evrope, gde se nacionalni zdravstveni sistemi susreću sa velikim finansijskim izazovima¹⁵.

Odnos između finansiranja bolnica i domova zdravlja u periodu od 2003. do 2006. godine menjao se u smislu sve većeg usmeravanja sredstava u ambulantne vidove zdravstvene zaštite, pa su oni od 1,44% BDP u 2003. godini rasli na 1,87% BDP u 2006. godini. Takav trend prati utvrđen prioritet zdravstvene politike većeg ulaganja u ambulantnu zdravstvenu zaštitu u Srbiji.

Kada se posmatraju izdvajanja za zdravstvene usluge u periodu od 2003. do 2006. godine, vidi se konstantan trend smanjivanja finansijskih sredstava za lečenje i prevenciju, koje prati povećanje finansijskih sredstava za rehabilitaciju, dijagnostičke, laboratorijske usluge i lekove. Troškovi za lekove od 1,79% BDP u 2003. porasli su na 2,66% BDP u 2006. godini. Povećavanje potrošnje lekova¹⁶⁻²², a samim tim i troškova za lekove je svetski trend koji države pokušavaju da reše na različite načine, ali za sada bez većeg uspeha.

Poređenje odnosa učešća javnog i privatnog sektora finansijera u ukupnom finansiranju zdravstvene zaštite u Srbiji izvršeno je sa zemaljama iz okruženja, na osnovu dostupnih podataka Svetske zdravstvene organizacije za 2006. godinu.

Zapaža se sličnost međusobnog odnosa javnog i privatnog sektora finansijera zdravstvenog sistema u Srbiji sa zemljama iz okruženja. U Srbiji taj odnos iznosi 65:35, što je slično sa odnosom javnog i privatnog sektora finansijera u zdravstvu u Sloveniji, Makedoniji, Crnoj Gori, Mađarskoj, Rumuniji i Slovačkoj¹⁴.

Posmatrajući izdvajanja za zdravstvenu zaštitu, kao procenat od bruto domaćeg proizvoda, Srbija je 2006. godine imala slična izdvajanja sa prosekom Evropske unije (8,9% u 2006. godini), a od zemalja u regionu manje je izdvajala od Bosne i Hercegovine (9,5%)¹⁵.

Međutim, iako u poređenju sa drugim evropskim zemljama, Republika Srbija izdvaja visok procenat BDP za zdravstvenu zaštitu, izdvajanja u apsolutnom iznosu predstavljaju mala sredstva, što je posledica relativno niskog nivoa BDP Srbije. Izračunata moć kupovine zdravstvenih usluga je kod stanovnika Republike Srbije među najnižim u Evropi, tri i po puta manja od proseka 27 zemalja Evropske unije, a veća samo od stanovnika Albanije, Rumunije i Makedonije.

Zaključak

Uspostavom NZR utvrđen je obrazac zdravstvene potrošnje u Republici Srbiji u periodu od 2003. do 2006. godine i određeni su zdravstveni indikatori koji omogućavaju poređenje zdravstvenog sistema Srbije sa sistemima drugih zemalja.

Uočena je sličnost u visini prosečnih izdvajanja za zdravstvenu zaštitu, iskazanih kao procenat od BDP, kao i u odnosu finansijera u zdravstvenom sistemu, između Srbije i zemalja Evropske unije, ali i veliki disparitet u kupovnoj moći zdravstvenih usluga između stanovništva Srbije i stanovništva ostalih evropskih zemalja.

L I T E R A T U R A

1. *PHRplus Resource Center*. Understanding National Health Accounts: The Methodology and Implementation Process. Primer for Policymakers. Bethesda; 2003. p. 1.
2. *Gajić-Stevanović Milena*. National health account within the health care system management reform [dissertation]. Kragujevac: School of Medicine; 2009. (Serbian)
3. *OECD*. A system of health accounts: version 1.0. Paris: OECD; 2000. p. 13.
4. *PHRplus Resource Center*. Understanding National Health Accounts: The Methodology and Implementation Process. Primer for Policymakers. Bethesda; 2003. p. 5.
5. *Bruckner G*. Final report. 2006 [cited according to Schneider M. 2007. p. 10.] Available from: ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/
6. Guide to producing national health accounts – with special applications for low-income and middle-income countries. Geneva: WHO, World Bank and USAID; 2003.
7. System of health accounts. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia and the Institute for Statistics; 2005. Available from: www.zdravlje.gov.rs/
8. Drugs in Serbia: output and the consumption in a period 2004-2005. Belgrade: Drugs and Medical Aid Agency. [cited february 2009]. Available from: www.pharmacy.bg.ac.rs/dokumenti/
9. Health Statistics Annual of the Republic of Serbia, Belgrade 2003-2005. Belgrade: Institute for Public Health of Serbia „dr Mialn Jovanović-Batut”; 2005. Available from: www.minzdravlja.info/ (Serbian)
10. Financial report of RZZO for the years 2003, 2004 and 2005. Belgrade: Republic Institute for Health Insurance. [cited march 2004, 2005, 2006]. Available from: www.rzzo.gov.rs/index.php/
11. Bulletin on financial activity data of health care institutions in Serbia for the years 2003, 2004 and 2005. Belgrade: Chamber of Health Care Institutions. Available from: www.minzdravlja.info/
12. Republic Institute for Statistics, Serbia. Available from: <http://webzrs.stat.gov.rs/axd/index.php>
13. WHO. NHA Ratios and Per capita levels. Geneva: World Health Organization; 2007. [cited march 2007]. Available from: www.medhumanities.org/files/IPN.pdf
14. WHO. European Health for All database (HFA-DB). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010. Available from: www.swpho.nhs.uk/resource/item.aspx?
15. *Mossereid C*. International Comparison of Health care Expenditure. Geneva: World Health Organization; 2003. Available from: content.healthaffairs.org/cgi/content/full/
16. *Hogerzeil HV*. Promoting rational prescribing: an international perspective. British Journal of Clinical Pharmacy 1995; 39: 1–6.
17. WHO. The Rational use of drugs : report of the conference of experts. Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva: World Health Organization; 1985. Available from: link.inghub.elsevier.com/retrieve/pii/
18. WHO Policy Perspectives on Medicines. Promoting rational use of medicines: core components 2002. Geneva: World Health Organization; 2002. Available from: www.scielosp.org/
19. *Ronning M*. Problems in collecting comparable national drug use data in Europe: the example of antibacterials. Berlin: Springer-Verlag; 2003.
20. *Dukes MNG*. Drug utilization studies. Methods and uses. WHO, European Series No. 45. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 1993. Available from: doi.wiley.com/
21. International Society for Pharmacoepidemiology. [accessed 2007 February 17] Available from: <http://www.pharmacoepi.org/>
22. *Ross-Degnan D, Laing RO, Quick J, Ali HM, Ofori-Adeji D, Salako L, et al*. A strategy for promoting improved pharmaceutical use: The international network for rational use of drugs. Soc Sci Med 1992; 35: 1329–41.

Primljen 1. IV 2009.
Prihvaćen 12. XI 2009.



Procena morfoloških promena jetre izazvanih zloupotrebom heroina u forenzičkoj praksi

Evaluation of morphological changes of the liver caused by heroin abuse in forensic practice

Goran Ilić*, Jasmina Gligorijević†, Ivica Milosavljević‡, Radovan Karadžić*

Medicinski fakultet, *Zavod za sudsku medicinu, †Institut za patologiju, Niš, Srbija;

‡Vojnomedicinska akademija, Zavod za patologiju i sudsku medicinu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Proučavanje morfoloških lezija jetre kod heroinomana omogućava precizno sagledavanje vrste i stepena oštećenja jetre izazvanih intravenskom (*iv*) zloupotrebom heroina, aditivne efekte virusnih infekcija i konzumiranja alkohola, kao i da li je izraženost ovih lezija zavisna od dužine vremenskog perioda u kojem je dat heroin *iv*. Cilj ove studije bio je određivanje patohistoloških, ultrastrukturnih i morfometrijskih odlika jetre hroničnih heroinomana u forenzičkom uzorku jetre. **Metode.** Istraživanje je obavljeno kod 40 autopsija leševa *iv* heroinomana i 10 kontrolnih autopsija. Studijska grupa obuhvatala je uzorke jetre 36 leševa muškog i četiri leša ženskog pola, starosti 15 do 40 godina, a kontrolna osam leševa muškog i dva leša ženskog pola, starosti 15 do 35 godina. Uzorci tkiva jetre bili su pripremljeni za primenu svetlosne mikroskopije. Preseci parafinskih tkivnih blokova debljine 5 μ bili su bojeni klasičnom hematoksilin-eozin metodom (HE), PAS, Van Gieson, Gomori i Kongo crveno. Za istraživanje ultrastrukturnih promena tkivo jetre bilo je fiksirano u glutar-aldehidu i kalupljeno u eponu. Analiza je izvršena metodom transmisije elektronmikroskopije. Morfometrijsko ispitivanje makrofaga sinusoida jetre obavljeno je uz upotrebu test sistema M 42. **Rezultati.** U istraživanoj grupi autopsijskih uzoraka jetre *iv* heroinomana nađene su degenerativne-vezikularne i masne promene, hronični hepatitis, ciroza, taloženje patološkog proteina-amiloidoza, displastične promene, smanjenje količine glikogena u hepatocitima, kao i promene broja Kupferovih i endotelnih ćelija. Utvrđene promene bile su u korelaciji sa dužinom intravenske zloupotrebe heroina, dok su sinusoidalni makrofagi aktivisani u slučajevima sa aktivnim hepatitisom, a nije bilo značajne promene njihovog broja u slučajevima sa alkoholnim masnim promenama hepatocita. **Zaključak.** Ova studija pokazala je da je vezikularna degeneracija najzastupljenija promena na hepatocitima *iv* heroinomana i ona je jedina direktna posledica delovanja heroina. Ostale morfološke promene nastale su delovanjem virusnih infekcija i bile su u korelaciji sa dužinom zloupotrebe narkotika. Posebno je značajan nalaz displaznih promena u ovoj osetljivoj populaciji mladih ljudi. Forenzički značaj utvrđenih promena na tkivu jetre ogleda se u mogućnosti njihove praktične primene za utvrđivanje neposrednog uzroka smrti *iv* heroinomana, kao i diferencijalne dijagnoze zloupotrebe heroina, ali i alkohola, sedativa i drugih sredstava, a na osnovu morfoloških oštećenja u jetri.

Ključne reči:

jetra; jetra, bolesti; histologija; diacetilmorfin; medicina, sudska; jetra, bolesti izazvane alkoholom.

Abstract

Background/Aim. A study of morphological lesions in the liver of heroin addicts enables a precise overview of the type and degree of the liver damages caused by intravenous (*iv*) heroin abuse, additive effects of viral infections and alcohol consumption, as well as whether the expressiveness of these lesions depends on the duration of the time period of heroin application. The aim of the study was to investigate histopathological, ultrastructural and morphometric features of the liver of heroin addicts in forensic samples of the liver. **Methods.** The study involved the autopsy conducted on 40 bodies of *iv* heroin addicts and 10 control autopsies. The investigated group consisted of liver samples of 36 male subjects and 4 female subjects aged 35–40 years and the control group of 8 male and 2 female cadaveric bodies aged 15–35 years. The liver tissue samples were prepared for light microscopy. Sections of the tissue paraffin blocks 5 μ thick were stained using classical Hematoxylin and Eosin method (H&E), as well as PAS Van Gieson, Gomori, and Congo Red techniques. For investigation purposes of ultrastructural changes, liver tissue was fixed in glutaraldehyde and molded with epon. The analysis was performed using the method of transmission electron microscopy. Morphometric investigation of the liver sinusoidal macrophages was performed by using the M42 test system. **Results.** In the investigated group of *iv* heroin addicts, the liver autopsy samples showed degenerative vesicular and fat changes, chronic hepatitis, cirrhosis, sedimentation of pathologic protein amyloidosis, dysplastic changes, reduction in the amount of glycogen in hepatocytes, as well as the change in the number of Kupfer and endothelial cells. The established changes correlated with the duration of *iv* heroin abuse, whereas sinusoidal macrophages were activated in cases with active hepatitis, and no significant change in their number was found in hepatocytes with alcohol-related fatty changes. **Conclusion.** The study showed that the most present change in the hepatocytes of drug addicts was vesicular degeneration, and it is the only direct consequence of the effect of heroin. Other morphological changes were present due to viral infections and they correlated with the duration of narcotic abuse. The finding of dysplastic changes in this susceptible population of young people is particularly significant. The forensic significance of the established changes in the liver tissue is in the possibility of their practical application for determination of the immediate cause of death of *iv* heroin addicts, as well as the differential diagnosis of not only heroin, but also alcohol, sedative and other substances abuse, and all that on the basis of morphological damages of the liver.

Key words:

liver; liver diseases; liver diseases, alcoholic; histology; heroin dependence; forensic medicine.

Uvod

Heroin je verovatno droga koja izaziva najveću zavisnost i to već posle nekoliko dana uzimanja. Popularnost heroina objašnjava se njegovom dostupnošću na tržištu i brzim efektom. Nakon intravenske (*iv*) primene efekti se javljaju za manje od jednog minuta. Heroin ima veliku liposolubilnost, brzo prolazi hematoencefalnu barijeru i deacetiluje se u aktivne metabolite, 6-mono-acetil morfin i morfin. Nakon intenzivne euforije koja traje oko 45 s, svi efekti nestaju nakon tri sata. To stvara mnoge probleme u regulaciji homeostatskih sistema, delom posredstvom endogenih opioida.

Ključnu ulogu u uklanjanju lipofilnih materija iz plazme, gde pripadaju i morfin i njegov derivat heroin, ima jetra. Hepatocit je glavno mesto biotransformacijskih sistema koji svojim enzimima omogućavaju da se metaboliti ovih jedinjenja izluče iz organizma. U toku ovih procesa nastaju različita oštećenja jetre, te su efekti upotrebe heroina na jetri najizraženiji i najkarakterističniji. Morfološke promene na tkivu jetre praćene su njenom izmenjenom funkcijom što ima za posledicu izmenjen metabolizam heroina i drugih toksina koji se istovremeno s njim unose u organizam (alkohol, lekovi), te su efekti zloupotrebe ovih supstancija promenjeni i često iznenađujući.

Sva oboljenja jetre kod kojih je nekroza hepatocita naročito izražena (hronični hepatitis), ali i difuzna fibroza sa anarhičnom regeneracijom lobulusa i istovremenom ishemijskom hepatocita (ciroza), pokazuju značajno sniženu aktivnost enzima, tako da je inaktivisanje lekova i droga znatno otežano, a njihovo delovanje na centralni nervni sistem (CNS) pojačano i produženo. Mogu se javiti i povećana bioraspodivnost i kumulativni efekti ovih jedinjenja, a kao rezultat mogu nastati simptomi predoziranosti¹⁻⁴.

Intravenski korisnici opijata pokazuju abnormalne vrednosti biohemijskih parametara funkcije i histologije jetre. Etiološki faktori nisu jasni. Izgleda da je citotoksični efekat opijata slab, jer davanje morfina rezus majmunima i čoveku nije značajno izmenilo nivo transaminaza u serumu⁵. Takođe, prevodenje *iv* korisnika opijata na metadon nije značajno izmenilo nivo poremećaja biohemijskih parametara funkcije jetre. Infekcija B-virusom hepatitisa odgovorna je za manji broj biohemijskih i histoloških abnormalnosti. Za taj nalaz odgovorni su drugi lekovi ili dodaci lekovima, alkohol i virus hepatitisa C.

Korisnici opijata, posebno *iv* korisnici heroina, imaju značajne zdravstvene probleme, smanjen kvalitet života i povećanu smrtnost u poređenju sa opštom populacijom⁶. To se posebno odnosi na predoziranje⁷⁻⁹, povrede¹⁰, infekcije virusom humane imunodeficijencije⁷⁻¹⁰, virusom hepatitisa B^{11,12} i hepatitisa C^{12,13} sa terminalnim popuštanjem funkcije jetre i drugim infekcijama kao što su endokarditis¹⁰, osteomijelitis¹⁴, retke infekcije kao tetanus, botulizam¹⁵, te različita psihijatrijska stanja.

U poslednje dve dekade upotreba heroina, kao i nenasilne smrti, nastale pri njegovoj upotrebi, pokazuju tendenciju stalnog porasta. Ova „heroinska epidemija“ dovela je do porasta incidencije fatalnih i nefatalnih predoziranja u mno-

gim zemljama, kao i razvoja strategija s ciljem smanjenja velikog broja smrtnih slučajeva mladih muškaraca u kasnim dvadesetim godinama¹⁶.

Poznavanje morfoloških lezija jetre kod heroinomana omogućava precizno sagledavanje vrste i stepena oštećenja jetre izazvanih *iv* zloupotrebom heroina, aditivne efekte virusnih infekcija i konzumiranja alkohola, kao i to da li je izraženost ovih lezija zavisna od dužine vremenskog perioda u kojem je heroin intravenski unošen. U forenzičkoj analizi precizno poznavanje ovih odlika omogućilo bi precizniju procenu doprinosećih toksičnih faktora. Cilj ove studije bio je istraživanje patohistoloških, ultrastrukturnih i morfometrijskih odlika jetre hroničnih heroinomana u forenzičkom uzorku jetre.

Metode

Istraživanje je obavljeno u 40 autopsija *iv* heroinomana i 10 kontrolnih autopsija. Od tog broja, 49 obdukcija obavljeno je u Institutu za sudsku medicinu u Nišu i jedna u Institutu za patologiju u Nišu. Studijska grupa obuhvatala je uzorke jetre 36 leševa muškog pola, starosti 15 do 40 godina, a kontrolna osam leševa muškog i dva leša ženskog pola, starosti 15 do 35 godina. Dokaz zloupotrebe heroina dobijen je pri obdukciji (sveži i stari ubodi nastali pri unošenju droge), hemijskim i toksikološkim ispitivanjem organa i krvi. Korišćeni su podaci iz evidencije Odseka za bolesti zavisnosti Zavoda za mentalno zdravlje u Nišu, te podaci dobijeni od bliskih rođaka pre obdukcije dobijeni u Zavodu za sudsku medicinu. Na taj način sakupljene su i informacije o dužini *iv* zloupotrebe heroina, učestalosti *iv* aplikacije, postojanju eventualnih faza apstinencije, unosu alkohola i/ili sedativa (benzodiazepina i sl).

Svi obdukcijски slučajevi bili su podeljeni prema dužini zloupotrebe heroina na četiri grupe: grupa I, do dve godine zloupotrebe; grupa II, 2–5 godina; grupa III, 5–10 godina i grupa IV, zloupotreba duže od 10 godina.

Pri morfometrijskoj analizi sinusoidnih makrofaga jetre, autopsijski slučajevi bili su grupisani prema dominantnom tipu morfološke promene uočene pri svetlosnomikroskopskoj analizi.

U toku obdukcije uzimano je 3–5 isečaka jetre koji su fiksirani u 10% puferizovanom formalinu i obrađeni do parafinskih blokova u automatskom aparatu za obradu tkiva. Preseci parafinskih tkivnih blokova debljine 5 μ bojeni su klasičnom hematoksilin-eozin metodom (HE), PAS, Van Gieson, Gomori i kongo crveno.

Uzorci tkiva jetre za istraživanje ultrastrukturnih promena fiksirani su u glutaraldehidu i kalupljeni u eponu. Analiza sinusoidnih makrofaga, organela hepatocita i kolagena izvršena je na transmisionom elektronskom mikroskopu JEM 100 CX JEOL.

Morfometrijsko ispitivanje makrofaga sinusoida jetre obavljeno je uz upotrebu test sistema M 42 koji je pomoću objektivnog mikrometra kalibrisanog za povećanje na kome su ćelije brojane – objektiv 40 \times i okular 10 \times . Površina sistema testiranja na tom povećanju iznosila je $A_t = 0,058 \text{ mm}^2$, a na ovoj površini brojane su ćelije „metodom šah polja“, na

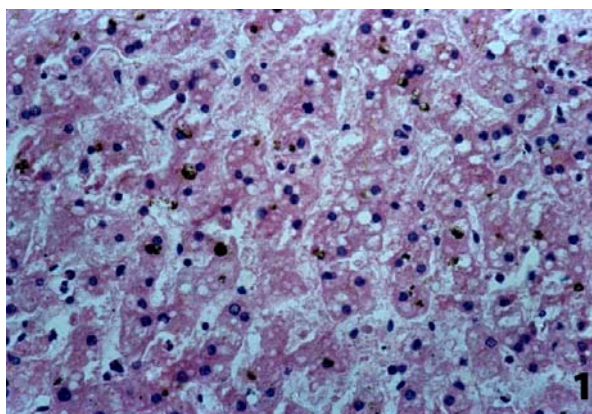
10 polja. Iz dobijenog broja izračunat je prosečan broj hepatičnih sinusoidnih makrofaga na 1 mm² ¹⁷.

Rezultati

U grupi I koju je činilo sedam heroinomana sa najkraćim „stažom“ od dve godine, vakuolarna degeneracija hepatocita nađena je kod pet obdukovanih (71,5%) i bila je lokalizovana u zoni 2 acinusa. Kod dva slučaja (28,5%) bila je dominantna parenhimatozna degeneracija.

U grupi II (n = 16), vezikularna degeneracija hepatocita utvrđena je kod osam osoba (50%) sa lokalizacijom u zoni 2 acinus kompleksa, dok je kod 4 slučaja (25%) bila prisutna u zoni 3 i u istom broju vezikularna degeneracija difuzno u parenhimu jetre.

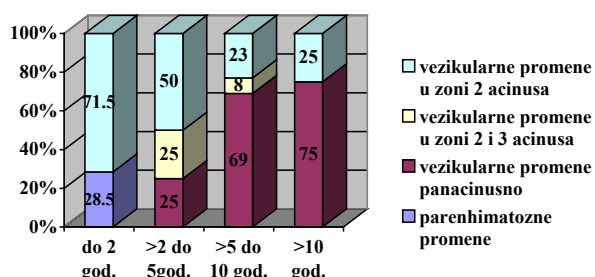
U jednom slučaju bila je istovremeno prisutna i parenhimatozna degeneracija udružena sa vezikularnom promenom zone 2 i 3 (slika 1).



Sl. 1 – Vezikularne promene i holestaza (PAS x250)

U grupi III autopsija, sa najdužim vremenom uzimanja heroina od 10 godina, panacinarna distribucija vezikularne degeneracije hepatocita bila je zastupljena kod devet slučajeva (69%), dok je zahvatanje zone 2 nađeno kod tri (23%), odnosno zonama 2 i 3 u jednom slučaju (8%).

U grupi IV autopsija, distribucija po zonama sa zahvatanjem zone 2 nađena je kod jednog slučaja, dok u preostale tri analizirane jetre imale difuznu vezikularnu degeneraciju hepatocita, (slika 2).



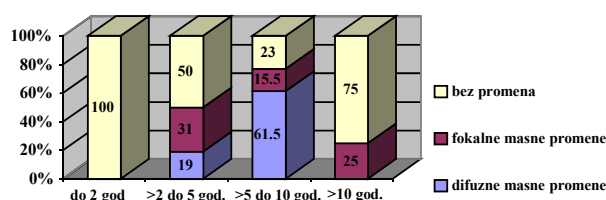
Sl. 2 – Lakše degenerativne promene hepatocita u zavisnosti od dužine *iv* unošenja heroina

Nađene masne promene hepatocita udružene sa vezikularnom degeneracijom bile su različitog intenziteta i velike

varijabilnosti u distribuciji. Retke fokalne masne promene videne su kod 20% autopsija, difuzno zahvatanje acinusa kod 11 slučajeva (27,5%), dok je manje čest nalaz bio prisustvo pravih masnih cisti (2 od 11 slučajeva).

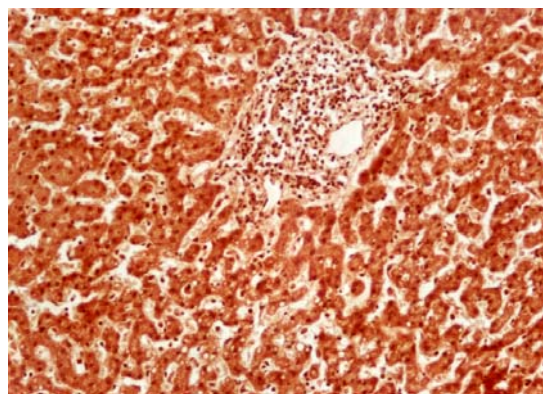
Intenzitet i distribucija masnih promena prema grupama zavisno od dužine zloupotrebe heroina bili su različiti. U grupi I nije nađena masna promena. U grupi II, fokalne masne promene imalo je pet uzoraka (31%), difuzne tri (19%), dok u preostalih 8 autopsija masna promena nije registrovana.

U grupi III autopsija, kod osam slučajeva (61,5%) masna promena bila je difuznog tipa, a kod dva (15,5%), fokalnog tipa. Tri autopsije nisu imale masnu promenu hepatocita pri uzimanju heroina u periodu 5–10 godina. U grupi IV difuzna masna promena nađena je kod jednog slučaja (25%), dok u ostalim nije nađen nijedan tip ove degeneracije hepatocita. Rezultati ove analize prikazani su na slici 3.



Sl. 3 – Masne promene hepatocita u zavisnosti od dužine *iv* unošenja heroina

Inflamatorne promene jetre različitog intenziteta videne su kod 67,5% analiziranih autopsijskih uzoraka. Od tog broja bilo je 7,5% hroničnog hepatitisa bez aktivnosti, 47,5% hroničnog aktivnog hepatitisa i 12,5% slučajeva reaktivnog hepatitisa (slika 4).

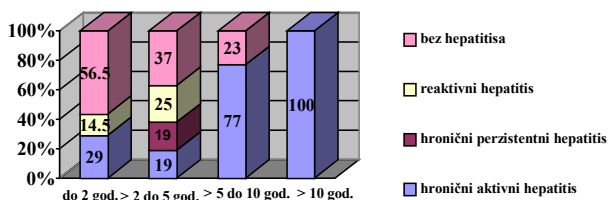


Sl. 4 – Reaktivni hepatitis: granična ploča očuvana, portni prostor proširen i infiltrovan limfocitima (Van Gieson x200)

U autopsijskoj grupi I nađena su dva slučaja aktivnog hepatitisa minimalne aktivnosti (29%) i jedan slučaj reaktivnog hepatitisa (14,5%) (slika 5).

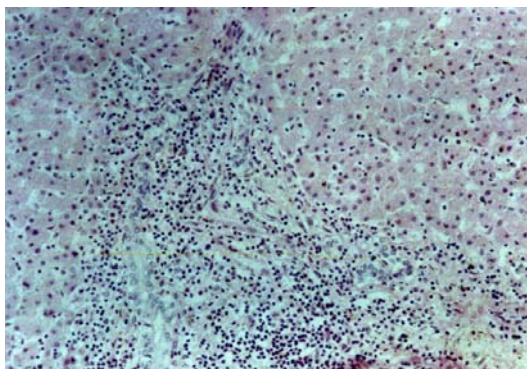
U grupi II nađena su tri slučaja hroničnog aktivnog hepatitisa (18,75%), hronični hepatitis minimalne aktivnosti kod tri slučaja (18,75%), dok je reaktivni hepatitis postojao kod 25% slučajeva ove grupe.

U grupi III kod 10 autopsija dijagnostikovano je hronični aktivni hepatitis (77%), dok ostalih vrsta hepatitisa nije bilo.



Sl. 5 – Vrste hepatitisa u zavisnosti od dužine iv unošenja heroina

Svi slučajevi grupe IV (100%) pokazali su hronični aktivni hepatitis sa jakom aktivnošću (slika 6).

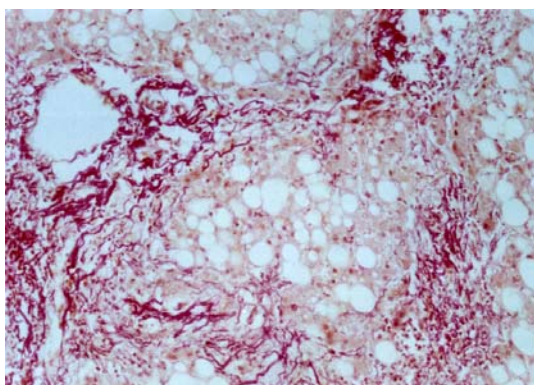


Sl. 6 – Hronični aktivni hepatitis: izražen *brilging* (premošćujuća) nekroza (HE x200)

Ciroza jetre nađena je kod 12 autopsijskih slučajeva (30%). U polovini ovih slučajeva (50%) ona je bila aktivnog tipa, u jednom slučaju (8%) bila je udružena sa dominantnom difuznom masnom promenom. Pseudolobulusi su bili fokalni, dok su u ostalom delu degenerativne promene bile toksičnog tipa ili morfološke lezije koje su odlika virusnih hepatitisa. Mikroskopske odlike ciroze imala su etiološka obeležja.

Histomorfološke promene nađene su u lobulusima i portnim prostorima.

U toku progresije fibroze, došlo je do spajanja finih septi, koje su se pružale zrakasto od sklerozne centralne regije, ka portnom prostoru (slika 7).



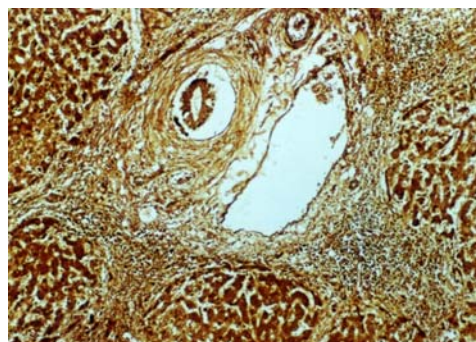
Sl. 7 – Alkoholna ciroza: pseudolobulus sa makro- i mikrokapljičastom masnom promenom okružen kondenzovanim kolagenim vlaknima (Van Gieson x250)

Portni prostori bili su prošireni umnoženim kolagenim vlaknima i limfoplazmocitnim infiltratima i makrofagama, kao i umnoženim žučnim kanalima. Hiperplastična kolagena

vlakna bila su tanana i duga, prodirala u same lobuluse, gradeći pseudolobuluse.

U posthepatitisnim cirozama dominirale su aktivne septe: umnoženo vezivo sa aktivnim fibroblastima interponiralo se sa *piecemeal* nekrozama.

Od ćelija hroničnog zapaljenja bili su brojni makrofagi i limfociti. Portni prostor imao je izgled hrastovog lista zbog upadljive fibroze i stvaranja širokih septi (slika 8).



Sl. 8 – Posthepatička ciroza: pseudolobulusi, okruženi kolagenim vlaknima i gustim limfocitnim infiltratom, koji kida graničnu ploču (Gomori x200)

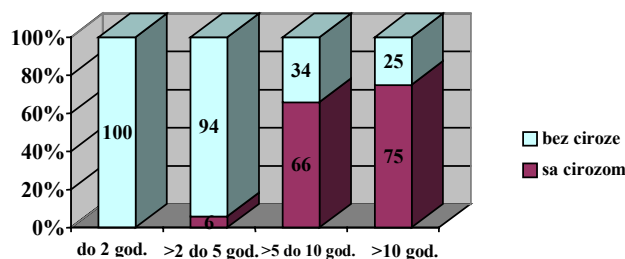
Histomorfološka odlika ove ciroze bile su široke aktivne ili neaktivne septe.

Pri obdukciji osoba koje su bile iv narkomani sa stažom do 2 godine nije nađena ciroza jetre.

U grupi koja je koristila heroin 2–5 godina nađen je jedan slučaj ciroze udružen sa difuznom masnom promenom jetre.

U grupi III 66% (8 od 13) slučajeva imalo je cirozu, kod tri slučaja udruženu sa difuznom masnom promenom hepatocita, kod četiri sa hroničnim aktivnim hepatitisom i masnom promenom, dok su kod jednog slučaja dominirale masne promene teškog stepena.

U grupi IV autopsija (osobe sa najdužom upotrebom heroina) ciroza je bila prisutna kod tri slučaja u formi aktivne ciroze (slika 9).

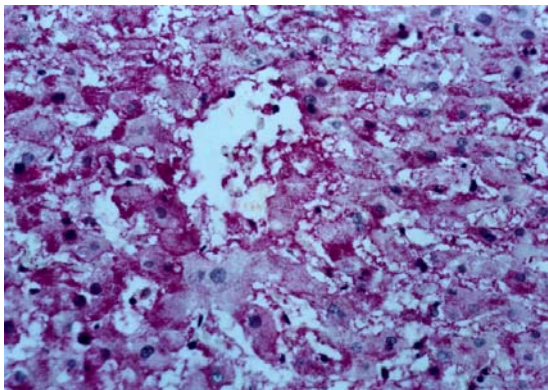


Sl. 9 – Procenat slučajeva sa cirozom u zavisnosti od dužine iv unošenja heroina

Kod tri analizirana slučaja iv heroinske zloupotrebe nađene su displastične promene hepatocita na terenu aktivne ciroze i jednom slučaju hroničnog aktivnog hepatitisa sa difuznim vezikularnim i masnim promenama. Dve osobe koristile su narkotik u periodu 5–10 godina, a jedna duže od 10 godina.

U ovom istraživanju pokazana je deplecija sadržaja glikogena u hepatocitima kod 39 od 40 analiziranih slučajeva.

Topografska distribucija uobičajene količine glikogena (slika 10) identifikovana je kod 12 slučajeva u zoni 1, kod dva slučaja u zoni 2 acinus kompleksa i kod devet slučajeva u zoni 3.



Sl. 10 – Očuvani depoi glikogena u vidu purpurno crvenih granula u hepatocitima (PAS ×300)

mreži portnih prostora nađu gromuljičasti depoziti ovog patološkog proteina.

Odluke numeričkih izmena sinusoidalnih makrofaga u celoj ispitivanoj grupi, u poređenju sa kontrolnim autopsijama, ukazale su na značajno povećanje broja ovih ćelija samo kod hroničnog aktivnog hepatitisa i aktivne ciroze, dok ostale grupe nisu pokazale statistički značajne razlike u broju sinusoidalnih makrofaga u odnosu na kontrolu (tabela 1).

Dominantne morfološke promene videne su na glatkom, ali i na hrapavom endoplazmatskom retikulumu (ER). U glatkom ER, posebno na tipu 2, dominirala je proliferacija, dilatacija i vezikularna transformacija cisterni (slika 11). Evidentan je bio otok i istanjenje mikrovila na vaskularnom polu hepatocita uz protruziju citoplazmatskih izvrata u Disseov prostor. Ovaj fenomen bio je odraz nespecifičnog oštećenja i označen kao ljuštenje (slika 11). Mnogo značajnijim smatrali smo nalaz proširenih međućelijskih prostora uz kidanje dezmozoma. Uočena je kapilarizacija sinusoida (slika 11). Evolutivno, u okolnim Disseovim prostorima naišli smo

Tabela 1
Broj hepatičnih sinusoidalnih makrofaga u zavisnosti od morfoloških promena jetre

Promene jetre	Broj hepatičnih sinusoidalnih makrofaga	
	n	$\bar{x} \pm SD$ (SE)
Kontrola	10	332 ± 13,75 (4,58)
Hepatični aktivni hepatitis	8	439 ± 75,58 (28,56)*
Hronični aktivni hepatitis i ciroza	6	458 ± 40,50 (18,11)†
Hronični aktivni hepatitis, ciroza i difuzne masne promene	5	337 ± 49,26 (24,63)
Difuzne masne promene i ciroza	4	334 ± 38,09 (21,99)
Ostale degenerativne promene	17	350 ± 42,61 (10,65)

n – broj bolesnika; \bar{x} – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; SE – standardna greška
* $p < 0,01$; † $p < 0,001$ u odnosu na kontrolu (Studentov *t*-test)

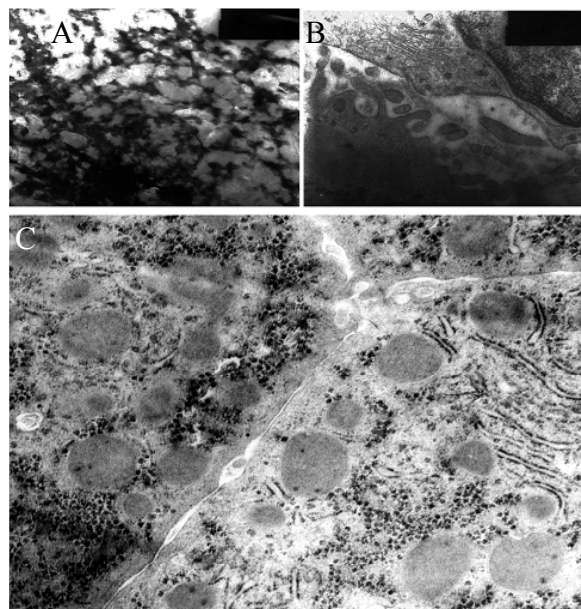
Smanjena količina glikogena nađena je kod 28 slučajeva u zoni 1, kod 38 slučajeva u zoni 2 i kod 31 slučaju u zoni 3.

Retikulinski skelet jetre u istraživanoj grupi autopsija pokazao je promene u smislu „kolapsa“ parenhima na mestima nekroza hepatocita intralobulusno i zgušnjavanje mreže vlakana unutar portnih prostora u svim slučajevima ciroze.

Pericelularno umnožavanje kolagenih vlakana bilo je prisutno u uzorcima tkiva jetre *in vivo* heroinomana u ranim fazama alkoholnog oštećenja. Značajna hiperplazija ovih vlakana i umnožavanje fibroblasta uočeno je u fibroznim septama aktivne i neaktivne ciroze i portnim prostorima. Inicijalna perivenularna depozicija kolagena utvrđena je kod pet slučajeva difuzne masne promene alkoholne geneze i kod tri slučaja fokalnih masnih promena jetre istog porekla.

Kod pet analiziranih slučajeva nađeno je periportno gomilanje kolagena koje nije bilo udruženo sa hepatitisom niti masnim promenama fokalnog ili difuznog tipa što govori u prilog stimulaciji Ito ćelija upotrebom heroina kod ovih osoba.

Amiloidni depoziti karakterističnih tinktorijelnih svojstava, detektovani histohemijskom metodom kongo crveno dokazani su kod 22,5% analiziranih uzoraka jetre. Bili su prisutni subendotelno u manjim granama hepatične arterije, što prati redukcija lumena. Istovremeno se u retikulinskoj



Sl. 11 – A. Hiperplazija i dilatacija cisterni glatkog endoplazmatskog retikuluma (ER) (EM ×10 000); B. Hipertrofija Kupferove ćelije uz suženje lumena sinusoida, hiperplazija Goldžijeve zone i hrapavog ER, istanjenje i ljuštenje mikrovila na vaskularnom polu hepatocita, marginalizacija i kondenzacija jedarnog hromatina u hepatocitu (EM ×26 000); C. Kapilarizacija sinusoida (EM ×10 000)

amorfnu masu koja je u tankom sloju pokrivala vaskularni pol hepatocita. U susjednom prostoru naišli smo taloženje kolagenih vlakana i u međućelijskom prostoru. Ove promene bile su izražene kod osoba koje koriste alkohol u kombinaciji sa heroinom i u ciroznim jetrama *iv* heroinomana sa dužom zloupotrebom.

Diskusija

Morfološka analiza autopsijskih uzoraka jetre *iv* heroinomana pokazala je degenerativne promene hepatocita, nekrozu i zapaljenje, cirozu i displazne promene jetre.

Parenhimatozna degeneracija nađena je kod 5%, a vezikularna kod 95% analiziranih uzoraka jetre. Ima mišljenja da one nisu specifične za upotrebu narkotika jer ih izazivaju brojni biološki i hemijski uzročnici, kao i hipoksija¹⁸. U ovom istraživanju dokazana je hiperplazija i hipertrofija glatkog ER hepatocita analizom ultrastrukture. Ona u svetlosnoj mikroskopiji korespondira sa vezikularnom degeneracijom hepatocita. Ova hiperplazija povezana je sa većom produkcijom enzima glatkog ER indukovano hroničnim unosom heroina^{1, 19} i njegovim angažovanjem u biotransformaciji heroina u fazama I i II.

Najveća zastupljenost bila je u zoni 2 acinusa (42,5%), a ni u jednom slučaju ove promene nisu viđene samostalno u zoni 1 acinusa. Zona 1 acinusa bila je izložena stalnom strujanju krvi iz portnih prostora, te je bila relativno zaštićena u odnosu na ostale zone^{20, 21}. Zona 3 ostala je pošteđena iako je sedište sistema citohroma P450¹⁹, s obzirom na to da je ovaj metabolički put za heroin sporedan. Za metabolizam heroina mnogo je važnija njegova hidroliza pomoću tkivnih pseudoholinesteraza do morfina, dok se u hepatocitima dešava njegova konjugacija sa glukuronskom kiselinom pomoću glukuronil transferaze^{21, 22}.

Procenat slučajeva sa panacinusnom rasprostranjenošću vakuolne promene raste sa dužinom intravenske zlouporebe heroina, te ne postoji kod osoba sa stažom do 2 godine, a iznosi 75% pri zloupotrebi heroina dužoj od 10 godina.

Vezikularnu degeneraciju hepatocita registrovali smo kod 50% osoba sa aktivnim hroničnim hepatitisom. Panacinusna distribucija ove promene postojala je kod 62,5%, vakuolarna promena hepatocita zone 2 i 3 acinusa kod 40%, dok je ova degeneracija, izolovana u zoni 2 kod 40% slučajeva, bila udružena sa aktivnim hepatitisom, što govori u prilog odnosa zavisnosti degenerativnih promena i aktivnog virusnog hepatitisa.

Upadljiva je bila distribucija masne promene zone 2 acinus kompleksa. Ovu specifičnost pripisujemo delovanju heroina, s obzirom na to da etil alkohol dominantno oštećuje zonu 3²². Iako zonalna distribucija može varirati i nije presudna za određivanje etiološkog faktora²³, izgleda da teško-stepena masna promena iz perivenularne regije može napredovati ka zoni 2 i, čak, zoni 1²⁴.

Panacinusna zastupljenost masne promene viđena je kod osoba koje su koristile heroin u periodu 5–10 godina i predstavljala je 61,5% svih slučajeva sa masnom promenom. U ovoj grupi, 10 od 13 (77%) osoba konzumiralo je alkohol, te je najveća zastupljenost ove degeneracije objašnjena udru-

ženom konzumacijom alkohola. Težina masne promene bila je direktno proporcionalna dužini izloženosti alkoholu, što potvrđuju i eksperimentalni radovi²⁴. Značaj masnih promena u tkivu je i u smanjenoj funkciji hepatocita i nižem stepenu glukuronizacije morfina kod *iv* narkomana koji pokazuju niži ekskretorni nivo morfina u žuči i urinu²¹. Posledice ovih efekata mogu biti povećana bioraspoloživost ili kumulativni efekti heroina, odnosno morfina^{25, 3}.

Podatke o udruženim efektima etanola i heroina opisali su i drugi autori. Porast toksičnosti heroina u prisustvu etanola udružen je sa 40% povećanjem nivoa citohroma P-450^{2, 26}.

Alkoholne masne promene bile su prisutne kod 75% ustanovljenih slučajeva ciroze i ubrzale su ili pospešile njen nastanak^{27, 28}. Izgleda da su i vezikularne promene kao posledica dejstva heroina favorizovane dejstvom alkohola, jer su zajedno sa masnom promenom bile prisutne kod 12,5% analiziranih slučajeva, odnosno 25% istraživanih autopsija kod kojih nije bilo istovremene ciroze i hroničnog aktivnog hepatitisa.

Inicijalna perivenularna kondenzacija kolagenih vlakana bez razvoja ciroze dokazana je kod osam autopsijskih slučajeva, udružena kod pet slučajeva sa difuznim masnim promenama (u jednom slučaju dokazan je hronični aktivni hepatitis), a sa fokalnim samo kod tri slučaja. Rana kolagenizacija Disovog prostora učešćem Ito ćelija objašnjava prvu kariku u razvoju alkoholne ciroze^{29, 30}.

Udruženost aktivnog hepatitisa sa *iv* uzimanjem heroina raste sa dužinom vremenske zloupotrebe ovog narkotika. Hronični virusni C i B hepatitis, u odnosu zastupljenosti 2 : 1 nađeni su kod 55% istraženih autopsija. Kod 47,5% svih istraživanih slučajeva morfološka forma hepatitisa bio je hronični aktivni hepatitis, a visoku zastupljenost hroničnog aktivnog hepatitisa kod *iv* heroinomana potvrdili su i drugi autori^{27, 31–36}.

Dominantni C^{39–45} i B-tipovi virusnog hepatitisa koji su parenteralno prenosivi i kod imunokompromitovanih osoba kakve su *iv* heroinomani i osobe koje koriste i alkohol, čine osnovu za morfološke lezije koje u vremenu komplikuju morfologiju jetre kao vodeći etiološki faktori. Imunosupresivne efekte heroina i alkohola u patologiji ljudi potvrđuju brojni eksperimentalni i radovi na humanom materijalu^{17, 37, 38}.

Visok procenat ciroze, čak 30%, i njena zonalnost, sugerišu veoma ozbiljno razmatranje ovih nalaza kod korisnika opijata i alkohola pri analizi biopsije jetre u svakodnevnom radu, zbog poznatog neslaganja morfološkog nalaza i bihromalnog statusa ove grupe bolesnika.

Amiloidni depoziti u našoj studiji utvrđeni su kod devet slučajeva (22,5%) u ograncima hepaticne arterije u portnim prostorima, a bili su udruženi sa ožiljcima u kubitarnim jamama, kao posledica kožnih infekcija nastalih na mestima aplikacije heroina. Amiloidnih depozita u jetri nije bilo samo u grupi 1. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa drugim istraživanjima^{46–48}.

Apseci na mestu injekcionog davanja heroina, kokaina i drugih droga najčešća su komplikacija kod ove vrste toksikomanije⁵⁰. Utvrđeno je da u infekcijama dominiraju anaerobne bakterije i fakultativno, gram pozitivne koke.

U reaktivnoj sistemskoj amiloidozi, dugotrajna destrukcija tkiva i zapaljenje prati povećanje nivoa SAA (*Serum Associated Amyloid*) u serumu^{50,51}. SAA se sintetizira u jetri pod dejstvom citokina, pre svih interleukina IL-6 i IL-1⁵². Jedno od objašnjenja nastanka amiloidoze, kod nekih osoba u prisustvu zapaljenja, jeste enzimski defekt koji remeti razgradnju celokupnog SAA, zbog čega nastaju nesolubilni molekuli AA⁵³. U ovom istraživanju kod 55,5% slučajeva amiloidoza je bila udružena sa alkoholnim masnim promenama, što upućuje na mogućnost smanjenog kapaciteta enzimskih sistema u prisustvu alkohola. Imunski deficit, redukcija broja makrofaga i infekcije čine da je kod 89% slučajeva amiloidoza bila udružena sa težim morfološkim formama oštećenja jetre i kod osoba sa dužim unošenjem heroina i alkohola, doprinoseći daljem produblivanju poremećaja funkcije jetre.

Značajne razlike u broju sinusoidalnih makrofaga u aktivnoj cirozi i hroničnom aktivnom hepatitisu prema kontrolama, pokazuje da opšti immunosupresivni i toksični efekti heroina i alkohola značajno podstiču aktivnost ćelija angažovanih u zapaljenju jetre⁵⁵⁻⁵⁷.

U ispitivanim grupama sa alkoholnim masnim promenama (tri navedene autopsijske grupe) nije bilo značajnih razlika u broju makrofaga prema kontrolama. Sugerisano je da delovanje alkohola onemogućava aktivisanje sinusoidalnih makrofaga, što ide u prilog njegovom immunosupresivnom delovanju⁵⁷. Nasuprot tome, u slučajevima sa aktivnim hepatitisom, makrofagi su aktivisani. Ultrastrukturno, lumen sinusoida smanjen je zbog hipertrofije makrofaga i prisutnih limfocita i plazma ćelija.

Sa porastom dužine vremenskog staža *iv* zloupotrebe heroina smanjuje se i količina deponovanog glikogena u hepatocitima, posebno izražena kod alkoholne, difuzne masne promene, ali i kod hroničnog aktivnog hepatitisa i ciroze.

Delovanje heroina uzrokuje smanjenje metabolizma glikogena⁵⁸, naročito ako su hepatociti izloženi i dejstvu alkohola²⁶. Najočuvaniji je glikogen u periportnoj zoni acinusa, zbog dobre snabdevenosti ove zone kiseonikom i hranljivim materijama.

Displazne promene hepatocita videne su kod osoba koje su koristile heroin pet godina, a u jednom slučaju bila je zloupotreba duža od 10 godina. Kako displazija prethodi nastanku karcinoma, to naši rezultati potvrđuju mogućnost nastanka neoplazme jetre kod zloupotrebe droga. U razmatranju displaznih promena važnije je aditivno delovanje (alkohol, virusna infekcija), dok je uloga heroina verovatno najizraženija u domenu njegovog immunosupresivnog dejstva.

Zaključak

Intravenski korisnici heroina imaju spektar morfoloških promena jetre koji je zavisao od dužine njegove zloupotrebe, upotrebe alkohola i infekcija prouzrokovanih virusima hepatitisa B i C. Istraživanje je pokazalo da je vezikularna degeneracija najzastupljenija promena na hepatocitima *iv* heroinomana i ona je jedina direktna posledica delovanja heroina. Imunski deficit, reaktivna hiperplazija sinusoidalnih makrofaga sa indukcijom kolagenizacije, zapaljenjska zbijanja, vaskularne promene i, posredno, displazne promene hepatocita sve su prepoznate u zloupotrebi heroina od jedne do deset godina i predstavljaju aditivni efekat virusnih infekcija, alkohola i metaboličkih promena u jetri.

Precizno definisane morfološke odlike jetre pri zloupotrebi heroina, dobijene u ovom istraživanju, u forenzičkoj praksi mogu služiti kao osnov pri proceni doprinosa stepena oštećenja funkcije jetre aktuelnim faktorima u analizi nenasilne i nasilne smrti *iv* korisnika heroina.

L I T E R A T U R A

1. Perišić V. The liver. In: *Stefanović S*, editor. Special clinical physiology. Belgrade: Medicinska knjiga; 1988. p. 394–423. (Serbian)
2. Chan GLC, Matzke GR. Effects on renal insufficiency on the pharmacokinetics of opioid analgesics. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 773–83.
3. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisi CE, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 180–5.
4. Benet LZ, Deanna LK, Scheiner LB. The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: *Hardman JG, Limbird LE*, editors. *Gudman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 3–27.
5. Weller IV, Cohn D, Sierralta A, Mitcheson M, Ross MG, Montano L, et al. Clinical, biochemical, serological, histological and ultrastructural features of liver disease in drug abusers. *Gut* 1984; 25(4): 417–23.
6. Skeie I, Brekke M, Lindbak M, Waal H. Somatic health among heroin addicts before and during opioid maintenance treatment: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2008; 8: 43–51.
7. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, Garcia de Olalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction* 2005; 100: 981–9.
8. Darke S. Polydrug use and overdose: overthrowing old myths. *Addiction* 2003; 98(6): 711.
9. Steentoft A, Teige B, Holmgren P, Vuori E, Kristinsson J, Hansen AC, et al. Fatal poisoning in Nordic drug addicts in 2002. *Forensic Science International* 2006; 160: 148–56.
10. Darke S, Degenhardt L, Mattick R. Mortality amongst illicit drug users: epidemiology, causes and intervention. In: *Griffith Edwards*, editor. *International research monographs in the addictions (IRMA)*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 234–56.
11. Gjerdulden S, Myrvang B. Hepatitis B virus infection in drug addicts: no acute fatalities, no chronicity and could have benefits. *Apmis* 2002; 110: 620–4.
12. Reimer J, Lorenzen J, Baetz B, Fischer B, Rehm J, Haasen C, et al. Multiple viral hepatitis in injection drug users and associated risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 80–4.
13. Taylor A, Goldberg D, Hutchinson S, Cameron S, Gore SM, McMennamin J, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Glasgow 1990-1996: are current harm reduction strategies working? *The Journal of Infection* 2000; 40: 176–83.
14. Fox IM, Brady K. Acute hematogenous osteomyelitis in intravenous drug users. *J Foot Ankle Surg* 1997; 36: 301–5.
15. Brown PD, Ebricht JR. Skin and soft tissue infections in injection drug users. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4: 415–9.
16. Karl AS. Strategies for preventing heroin overdose. *BMJ* 2003; 326(7386): 442–4.

17. *Kališnik M.* Astereologic approach to quantitative morphologic analysis of surgates. *Sterol. Yugoslav* 1977; 1: 23–9.
18. *Begić-Janeva A.* Pathology of ht eliver, gall bladder and bile ducts. G. Milanovac: Dečje novine; 1991. (Serbian)
19. *Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK.* Pharmacology. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 2003.
20. *Kamendulis LM, Bryżejnski MR, Pindel EV, Bosron WF, Dean RA.* Metabolism of cocaine and heroin is catalyzed by the some human liver carboxylesterases. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279(2): 713–7.
21. *Zimatkin SM, Pronko PS, Grinevich VP.* Alcohol action on liver: dose dependence and morpho-biochemical correlations. *Cas Lek Cesk* 1997; 136(19): 598–602.
22. *Kumar V, Abbas AA, Fausto N, Mitchel RN.* Intracellular accumulations. In: *Kumar V, Abbas AA, Fausto N, Mitchel RN, editors.* *Rhobbins Basic Pathology.* 8th ed. Tokyo: Saunders; 2007. p. 23–30.
23. *Zimmerman HJ, Isbak KG.* Valproate induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982; 2: 591–7.
24. *Urchida T, Kao H, Chuisse Sjogren M, Peters RL.* Alcoholic foamy degeneration – a pattern of acute alcoholic injury of the liver. *Gastroenterol* 1983; 84: 683–92.
25. *Ruttenber Aj, Kalter HD, Santinga P.* The role of ethanol abuse in the etiology in heroin related death. *J Forensic Sci* 1990; 22(4): 471–8.
26. *Pigolkin I, Bogomolova IN, Bogomolova DV, Sergeeva LA, Gornostaev DV.* Role of alcoholization in pathogenesis of morphological changes in substance abusers. *Sud Med Ekspert* 2001; 44(5): 13–6.
27. *Pigolkin I, Bogomolova IN, Bogomolova DV, Amanmuradov AKh.* Use of liver morphometry in the differential diagnosis of chronic alcohol and narcotic poisoning. *Sud Med Ekspert* 2002; 45(1): 21–4.
28. *Jerrills TR, Priett SB.* Immunotoxic effects of ethanol. In: *Dean JH, Uster MI, Munson AE, Kimber I, editors.* *Immunotoxicology and immunopharmacology.* New York: Raven Press; 1994. p. 344–62.
29. *Schaff Z, Lapis K.* Injury by drugs and toxins. In: *Johanessen JV, editor.* *Electron microscopy in human medicine.* New York: Mc Graw-Hill; 1989. p. 98–116.
30. *Rojkind M, Greenwel P.* Pathophysiology of liver fibrosis. In: *Arias I, Boyer JL, Chisari FV, editors.* *Liver – biology and pathophysiology.* London: Lipincot Williams and Wilkins; 200. p. 721–39.
31. *Toupalik P, Vanerkova H, Klir P, Bouska I.* Morphologic findings in chronic abuse of heroin and pervitine. *Soud Lek* 2002; 47(1): 5–11.
32. *Passarino G, Ciccone G, Siragusa R, Tappero P, Mollo F.* Histopathological findings in 851 autopsies of drug addicts, with toxicologic and virologic correlations. *Am J Forensic Med Pathol* 26(2): 106–16.
33. *Kringsholm B, Christoffersen P.* Morphological findings in fatal drug addiction. An investigation of injection marks, endocrine organs and kidneys. *Forensic Sci Int* 1989; 40(1): 15–24.
34. *Weller IV, Cohn D, Sierralta A, Mitcheson M, Ross MG, Montano L, et al.* Clinical, biochemical, serological, histological and ultrastructural features of liver disease in drug abusers. *Gut* 1984; 25(4): 417–23.
35. *Kasper HU, Drebbler U, Hirsch I, Dienes HP.* Morphology of drug induced liver damage. *Pathology* 2006; 27(3): 175–81.
36. *Bogomolova IN, Pigolkina EI, Bogomolov DV, Sergeeva LA.* Role of histologic study of the liver in forensic medical diagnosis of chronic narcotic intoxication 2003; 46(1): 40–3.
37. *Reisine T, Pasternak G.* Opioid analgesics and antagonists. In: *Hardman JG, Limbird LE, editors.* *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: Mc Graw Hill; 1995. p. 521–55.
38. *Schweitzer C, Kller F, Schmitt MP, Jaeck D, Adloff M, Schmitt C, et al.* Morphine stimulates HIV replication in primary cultures of human Kupffer cells. *Res Virol* 1991; 142(2–3): 179–95.
39. *Brian RE.* Prevention and treatment of C hepatitis in injection drug users. *Hepatology* 2002; 36(5 suppl 1): 210–9.
40. *Steinke DT, Weston TL, Morris AD, McDonald TM, Dillon JF.* Epidemiology and economic burden of viral hepatitis: an observational population based study. *Gut* 2002; 50(1): 100–5.
41. *Costenbader EC, Zule WA, Coomes CM.* The impact of illicit drug use and harmful drinking on quality of life among injection drug users at high risk for hepatitis C infection at high risk for hepatitis C infection. *Drug Alcohol Depend* 2007; 89(2–3): 251–8.
42. *Bacchetti P, Tien PC, Seaberg EC, O'Brien TR, Augenbraun MH, Kral AH, et al.* Estimating past hepatitis C infection risk from reported risk factor histories: implications for imputing age of infection and modeling fibrosis progression. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 145–56.
43. *Burt RD, Hagan H, Garfein RS, Sabin K, Weinbaum C, Thiede H.* Trends in hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus prevalence, risk behaviors, and preventive measures among Seattle injection drug users aged 18–30 years, 1994–2004. *J Urban Health* 2007; 84(3): 436–54.
44. *Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE.* Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology* 2008; 47(1): 321–31.
45. *Wang CQ, Li Y, Douglas SD, Wang Z, Metzger DS, Zhang T, et al.* Morphine withdrawal enhances hepatitis C virus replicon expression. *Am J Pathol* 2005; 167(5): 1333–40.
46. *Belmatong N.* Inflammatory amyloidosis. *Rev Prat* 1997; 47(16): 1777–82.
47. *Tasić-Dimov D, Dimov D.* Liver amyloidosis. In: *Tasić-Dimov D, Dimov D, editors.* *Amyloid i amiloidoza.* Niš: School of Medicine, DIGP Prosveta; 2002. p. 111–3. (Serbian)
48. *Osick LA, Lee TP, Pedemonte MB, Jacob L, Chanban P, Naavarro C, et al.* Hepatic amyloidosis in intravenous drug abusers and AIDS patients. *J Hepatol* 1993; 19(1): 79–84.
49. *Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS.* Hepatic amyloidosis. Histopathologic analysis of primary (AI) and secondary (AA) forms. *Am J Pathol* 1984; 115: 339–45.
50. *Bergstein JM, Baker EJ, Aprahamian C, Schein M, Wittmann DH.* Soft tissue abscess associated with parenteral drug abuse: presentation, microbiology and treatment. *Am Surg* 1995; 61(12): 1105–8.
51. *Kumar V, Abbas AA, Fausto N, Mitchel RN.* Amyloidosis. In: *Kumar V, Abbas AA, Fausto N, Mitchel RN, editors.* *Rhobbins Basic Pathology.* 8th ed. Tokyo: Saunders; 2007. p. 166–72.
52. *Junqueira LC, Carneiro J.* Basic histology. New York: Mc Graw-Hill Co; 2005.
53. *Bouwens L, De Bleser P, Vanderkerken K, Geerts B, Wisse E.* Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells. *Enzyme* 1992; 46(1–3): 155–68.
54. *Polakos NK, Cornejo JC, Murray DA, Wright KO, Treanor JJ, Crispe IN, et al.* Kupffer cell-dependent hepatitis occurs during influenza infection. *Am J Pathol* 2006; 168(4): 1169–78.
55. *Maindolf HJ, Bishop FM, Cloke P, Triger DR, Underwood JCE.* Lysozyme in chronic liver disease: a biochemical and histological study. *J Clin Path* 1983; 35: 815–9.
56. *Mills LR, Scheuer PJ.* Hepatic sinusoidal macrophages in alcoholic liver disease. *J Path* 1985; 147: 127–32.
57. *Neubauer K, Lindborst A, Tron K, Ramadori G, Saile B.* Decrease of PECAM-1-gene-expression induced by proinflammatory cytokines IFN- γ and IFN- α is reversed by TGF- β in sinusoidal endothelial cells and hepatic mononuclear phagocytes. *BMC Physiol* 2008; 8: 9–23.
58. *Hasbigushi Y, Molina PE, Boxer R, Nankam R, Abumrad NN.* Differential responses of brain, liver and muscle glycogen to opiates and surgical stress. *Surg Today* 1998; 38(4): 325–9.

Primljen 2. IV 2009.
Prihvaćen 7. XI 2009.



Polne razlike kod žrtava ratne torture s obzirom na vrste mučenja i psihološke posledice

Gender differences in victims of war torture: types of torture and psychological consequences

Željko Špirić*, Goran Opačić†, Vladimir Jović‡, Radomir Samardžić*,
Goran Knežević†, Gordana Mandić-Gajić*, Milorad Todorović§

*Vojnomedicinska akademija, Klinika za psihijatriju, Beograd, Srbija; †Filozofski fakultet, Odeljenje za psihologiju, Beograd, Srbija; ‡Međunarodna mreža pomoći – IAN, Beograd, Srbija; §Filozofski fakultet, Katedra za psihologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Tortura, kao poseban vid političkog nasilja, predstavlja ekstremnu primenu nasilnog ponašanja u interpersonalnim odnosima, koji za posledicu mogu imati ne samo akutne psihijatrijske poremećaje, već, veoma često snažne i dalekosežne negativne posledice po ukupno psihosocijalno funkcionisanje žrtve. Cilj ovog rada bio je ustanovljavanje međupolnih razlika kod osoba koje su pretrpele ratnu torturu, s obzirom na vrste pretrpljenog mučenja i karakteristike psihičkih posledica. **Metode.** Ispitanike (410 osoba muškog i 76 ženskog pola) činili su korisnici „Centra za rehabilitaciju žrtava torture“ – IAN, koji su pretrpeli mučenje u zatvorima i koncentracionim logorima za vreme građanskih ratova u bivšoj Jugoslaviji 1991–1995. i 1999. godine. Za evidentiranje vrsta mučenja korišćen je Upitnik o vrstama mučenja sa 81 stavkom. Za procenu karaktera i intenziteta psiholoških tegoba korišćena je skala provere simptoma-revidirana verzija (SCL-90-R), a za procenu posttraumatske simptomatologije korišćena je Skala uticaja (traumatskog) događaja – IES. **Rezultati.** Ustanovljena je međupolna razlika prema tipu pretrpljenog mučenja kod 33 vrste torture; 28 su bili češće zastupljeni kod osoba muškog pola, a 5 kod osoba ženskog pola. Faktorska analiza pokazala je postojanje tri faktora koja objašnjavaju 29% ukupne varijan-

se i protumačeni su kao „obična tortura“, „sadistička tortura“ i „seksualna tortura“. Diskriminativna analiza ukazala je na značajno razlikovanje među polovima s obzirom na dobijene faktore: kod muškaraca bili su značajno češće prisutni „obična tortura“ i „sadistička tortura“, a kod žena „seksualna tortura“. Analizom SCL-90-R ustanovljeno je da su aktuelne psihološke tegobe značajno veće kod osoba ženskog pola u dimenzijama somatizacije, depresivnosti, anksioznosti, opsesivnosti i interpersonalne senzitivnosti. Generalni skor na IES i skor na supskalama „nametanja“ traumatskih događaja i „izbegavanja“ socijalnih interakcija bio je značajno veći kod žena nego kod muškaraca. **Zaključak.** Žene izložene ratnoj torturi bile su kraće i ređe izložene mučenju nego muškarci, ali imaju značajnije izražene posttraumatske tegobe i druge psihičke smetnje. Ustanovljene međupolne razlike u odnosu na različite forme torture, pri čemu su žene značajno češće bile izložene „seksualnoj torturi“, a muškarci „sadističkoj“ i „običnoj“ torturi, ne mogu u potpunosti objasniti češću pojavu posttraumatskih psiholoških posledica kod žena.

Ključne reči:

rat, građanski; tortura; pol, obeležja; stresni poremećaji, posttraumatski; psihološki testovi; psihopatologija.

Abstract

Background/Aim. Torture for political reasons is an extreme violence in interpersonal relations resulting in not only acute psychiatric disorders but also very often in very severe and far reaching negative consequences for the overall psychosocial functioning of a victim. The aim of this study was to investigate gender differences in types of torture and psychological consequences in subjects who experienced war torture. **Methods.** A sample (410 men and 76 women) included clients of “Centre for rehabilitation of

torture victims – IAN, Belgrade” who experienced torture in prisons and concentration camps during civil wars in ex-Yugoslavia 1991–1995 and 1999. Types of Torture Questionnaire with 81 items was used for collecting data about forms of torture. Symptom Checklist 90-Revised (SCL-90-R) was used for assessing type and intensity of psychological symptoms, and Impact of Event Scale (IES) was used to estimate posttraumatic complaints. **Results.** A gender difference was found for 33 types of torture: 28 more frequent in men, and 5 in women. Factor analysis of torture types revealed three factors explaining 29% of variance: “common

torture”, “sadistic torture”, and “sexual torture”. Discriminant analysis revealed significant gender difference concerning the factors. “Common torture” and “sadistic torture” were more prominent in men, and “sexual torture” was more present in women. Higher scores on depression, anxiety, somatization, interpersonal sensitivity and obsessive-compulsive dimensions on SCL-90-R were found in women. General score and scores of subscales (intrusion and avoidance) on IES were significantly higher in women. **Conclusion.** Women exposed to war torture experienced

less torture techniques and shorter imprisonment than men, but had more frequent and severe symptoms of posttraumatic stress disorder and other psychological symptoms. Gender differences in posttraumatic symptomatology can not be explained exclusively by gender differences in types of torture found in this study.

Key words:
war; torture; gender identity; stress disorders, posttraumatic; psychological tests; psychopathology.

Uvod

Tortura, kao poseban vid političkog nasilja, predstavlja ekstremnu primenu nasilnog ponašanja u interpersonalnim odnosima, koji za posledicu mogu imati ne samo akutne psihijatrijske poremećaje, već, veoma često snažne i dalekosežne negativne posledice po ukupno psihosocijalno funkcionisanje žrtve.

Među velikim brojem stresova koje su doneli građanski ratovi devedesetih godina prošlog veka u bivšoj Jugoslaviji, posebno teške traume bile su vezane za torturu. Na teritorijama zahvaćenim ratom, a posebno tamo gde je bilo nacionalno mešano stanovništvo, događale su se i teške represalije, između ostalog zatvaranje i mučenje velikog broja ljudi. Ne postoje precizni podaci, ali prema nekim istraživanjima pretpostavlja se da je bilo preko 600 mesta zatvaranja, sa preko 250 000 zatvorenika. Prema saznanjima Udruženja bivših logoraša ratova 1991–95 iz Beograda, u Srbiji je 2002. godine živelo, najvećim delom u izbegličkom statusu, preko 5 000 bivših logoraša iz ratova devedestih, sa stalnim mestom stanovanja u bivšoj Jugoslaviji¹.

Prvi izveštaji o torturi u ovim ratovima publikovani su još u prvim godinama rata na obe zaraćene strane²⁻⁴. U istraživanjima posledica ratnih trauma nađeno je da osobe koje su pretrpele ratnu torturu, u odnosu na osobe, koje je nisu pretrpele, imaju značajno izraženije psihičke smetnje (posebno vezane za posttraumatski stresni poremećaj), lošije parametre somatskog zdravlja, lošiji opšti kvalitet života i značajnije probleme u socijalnoj adaptaciji na novu sredinu⁵⁻⁸, što se nije mnogo razlikovalo od rezultata sličnih istraživanja obavljenim drugde u svetu⁹⁻¹⁰.

Muškarci, češće od žena, nalaze se u traumatogenim situacijama¹¹. Neka istraživanja ukazuju da nema međupolne razlike u frekvenciji pretrpljenog mučenja¹². Bez obzira na manju ili sličnu ekspaniranost traumi, žene imaju izraženije posttraumatske psihološke posledice nego muškarci, čak i do dva puta¹³. Kao objašnjenje za ovaj fenomen navodi se da su žene izložnije onim traumama koje nose potencijal visokog rizika od razvoja posttraumatskih psiholoških problema, a koje uključuju seksualno zlostavljanje ili silovanje u odrasloj dobi ili detinjstvu¹⁴.

Nekoliko istraživanja vrsta torture ukazala su na izdvojen profil mučenja koji se odnosi na razne oblike seksualnog zlostavljanja i silovanja. Ova forma mučenja u većini slučajeva, ali ne i isključivo, bila je usmerena na ženski pol¹⁵⁻¹⁷.

Cilj ove studije bio je istraživanje polnih razlika kod osoba koje su pretrpele ratnu torturu u odnosu na karakteristike pretrpljenog mučenja i njegovih psihičkih posledica.

Metode

Ispitanike su činile žrtve ratne torture, korisnici usluga beogradskog Centra za rehabilitaciju žrtava torture (CRŽT) – IAN koji su zatražili pomoć u periodu od januara 2001. godine do septembra 2003. godine. U navedenom periodu psihološko-psihijatrijsku, medicinsku ili pravnu pomoć zatražilo je ukupno 1 058 osoba. Za 621 osobu ustanovljeno je da zadovoljavaju kriterijume Ujedinjenih nacija za pretrpljeni akt torture*. Preostalih 437 korisnika najvećim delom bila su izbegla ili raseljena lica koja su se obratila za pomoć zbog psihičkih tegoba nastalih kao posledice ratnih okolnosti, ali koja nisu pretrpela torturu ili se radilo o članovima porodica torturiranih osoba. Većina osoba koje su doživele torturu imali su odgovarajuća dokumenta vezana za zarobljeništvo (potvrda Međunarodnog crvenog krsta ili Savezne komisije za razmenu zarobljenih lica pri Ministarstvu odbrane SR Jugoslavije).

Dokumentacija o korisnicima Centra vođena je u skladu sa standardizovanim procedurom. Sve osobe koje su se obratile u CRŽT evidentirane su kroz dokumentaciju koja se sastojala od Liste sociodemografskih podataka koju je popunjavao psihijatar u toku i nakon intervjua i baterije psihološko-psihijatrijskih testova koje su zadavali i primenjivali psiholozi. Preduslov za primenu ovih testova bio je potpisani informisani pristanak korisnika koji je podrazumevao anonimnost i dobrovoljnost, kao i dozvolu istraživačima da podatke mogu publikovati u formi naučnih radova.

Tokom rada, ispostavilo se da nije bilo moguće prikupiti sve planirane informacije o korisnicima, odnosno kompletirati sve planirane testove. Najčešći razlozi za to bili su: nesposobnost korisnika da daju odgovarajuće informacije (nepismenost, starost, priroda invalidnosti/bolesti), odbijanje korisnika da daju informativni pristanak na primenu testov-

* Konvencija UN protiv mučenja, član 1 (1984): Mučenje je „svaki postupak kojim se nekoj osobi nanosi težak bol ili patnja, fizički ili duševni, s ciljem da se od te osobe ili trećeg lica iznudi informacija ili priznanje, da se ta osoba ili treće lice kazne za nešto što su počinili ili se sumnja da su počinili, ili s ciljem da se ta osoba ili treće lice zastraše ili na nešto primoraju, ili iz razloga zasnovanih na nekom obliku diskriminacije, u slučaju kad takav bol ili patnju nanosi, podstiče ili svojim pristankom dopušta službeno lice ili drugo lice koje postupa u zvaničnom svojstvu. To ne uključuje bol ili patnju koji proističu iz zakonskih kazni ili su njihov sastavni deo.“

nog materijala, pasivni otpor prema testovima (i pored potpisnog informativnog pristanka) karakterisan površnim, nepotpunim i netačnim ispunjavanjem podataka koji su potom procenjeni kao nevalidna dokumenta, nemogućnost primene (kompletne) baterije testova u situacijama vremenski ograničenih kontakata sa korisnicima kao, na primer, u toku posete mobilnog tima izbegličkim kampovima, kada je davan prioritet pružanju pomoći korisnicima, odbijanje ponuđene psihološko-psihijatrijske pomoći od strane onih korisnika koji su selektivno tražili i dobili pravnu i/ili medicinsku pomoć. Ukupan broj ovakvih korisnika koji su pretrpeli torturu bio je 153, tako da je definitivan uzorak ovog istraživanja, pogodan za naučnu analizu podataka, sačinjavalo 468 korisnika: 410 (84,4%) osoba muškog pola i 76 (15,6%) osoba ženskog pola. Srednja vrednost godina starosti ispitanika je bila 48,47

jedničke sklopove, a diskriminativna analiza korišćena je sa ciljem ispitivanja polne razlike tih sklopova. Da bismo utvrdili povezanost psiholoških simptoma i vrsta torture upotrebili smo kanoničku korelacijsku analizu. Obrada je vršena uz primenu statističkog programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science version 10 for Windows*, SPSS Inc. 2000).

Rezultati

Nije bilo međupolne razlike u starosnom dobu, ali su muškarci imali nešto više godina školovanja. Razlika u bračnom statusu delimično je proisticala iz značajno većeg broja udovica nego udovaca što je najverovatnije bilo povezano sa pogibijom muževa u ratu (tabela 1).

Tabela 1

Osnovni demografski podaci i podaci o zatvorskom iskustvu žrtava ratne torture

Demografski podaci	Ukupno (n = 486, 100,0%)	Muškarci (n = 410, 84,4%)	Žene (n = 76, 15,6%)	t-test	χ^2	p
Godine života ($\bar{x} \pm SD$)	48,47 \pm 12,17	48,13 \pm 2,07	50,23 \pm 12,63	-1,33		n.s.
Godine obrazovanja ($\bar{x} \pm SD$)	10,78 \pm 3,23	10,97 \pm 3,11	9,78 \pm 3,67	2,59		
Bračni status (n, %)						
razdvojen/razdvojena	40 (8,2)	38 (9,3)	2 (2,6)			
neoženjen/neudata	62 (12,8)	54 (13,2)	8 (10,5)			
oženjen/udata	346 (71,2)	298 (72,7)	48 (63,2)			
udovac/udovica	16 (3,3)	6 (1,5)	10 (13,2)			
razveden/razvedena	22 (4,5)	14 (3,4)	8 (10,5)		38,4	
Broj dana u zatvoru ($\bar{x} \pm SD$)	122,1 \pm 351,3	128,6 \pm 366,7	57,6 \pm 103,9	2,13		
Ukupan broj vrsta mučenja - /max=81/ ($\bar{x} \pm SD$)	21,7 \pm 13,5	22,8 \pm 13,1	16,2 \pm 14,2	3,96		

godina (SD = 12,17 godina), u rasponu od najmanje 17 do najviše 79 godina.

Klinička procena vršena je u toku ambulantnih pregleda i podrazumevala je psihijatrijski klinički intervju i primenu psihološko-psihijatrijskih testova vođenih od strane psihologa. Razgovore sa korisnicima i primenu testova vodili su šest psihologa i četiri psihijatra, koji su pre rada sa korisnicima prošli kroz obuku iz primene testova i postizanja zadovoljavajućeg nivoa pouzdanosti. Za potrebe ovog rada korišćeni su podaci dobijeni primenom sledećih testova: lista osnovnih sociodemografskih podataka koja ima formu polustrukturisanog psihijatrijskog intervjua, i skala uticaja događaja (IES) sa 15 stavki podeljenih u dve grupe (nametanja i izbegavanja) korišćena je za procenu posttraumatskih simptoma¹⁸. Skor od 0 do 8 označavao je supklinički nivo tegoba, 9–25 blagi, 26–43 umereni, 44 i preko teški stepen posttraumatskih tegoba. Skalu je popunilo 458 (94,2%) ispitanika iz uzorka ove studije; skala provere simptoma – revidirana verzija (SCL-90-R) sa devet supskala (dimenzija) korišćena je za procenu opštih psiholoških i psihopatoloških simptoma¹⁹ i upitnik vrsta mučenja konstruisan za rad sa žrtvama torture u CRŽT¹⁵.

Pri obradi rezultata upotrebljene su standardne deskriptivne i analitičke statističke metode: određivanje srednje vrednosti i standardne devijacije, Studentov t-test i hi-kvadrat test. Faktorska analiza korišćena je sa ciljem ustanovljavanja latentne strukture koja povezuje različite forme torture u za-

Od ukupnog broja, 96,5% ispitanika bila su lica sa izbegličkim statusom. Što se tiče mesta, odnosno teritorije stalnog boravka, 69,1% svih žrtava torture bilo je iz Hrvatske, 27,4% iz Bosne i Hercegovine (BiH) (21,9% sa teritorije Muslimansko-Hrvatske Federacije i 5,5% sa teritorije Republike Srpske) i 3,5% sa teritorije Srbije (2% sa Kosova i Metohije). Postojala je značajna polna razlika ($\chi^2 = 17,83$; $p < 0,01$) s obzirom na teritoriju stalnog boravka: muškarci su češće bili iz Hrvatske (73,6% od ukupnog broja muškaraca), dok su žene u nešto većem procentu bile iz BiH (52,8%) u odnosu na Hrvatsku (41,7%).

Korisnici su u CRŽT najčešće tražili psihološku pomoć (71,1%), informacije (48,7%), pravnu pomoć (27,6%), medicinsku pomoć (22,4%) i materijalnu pomoć (11,8%). Nije bilo polnih razlika u traženoj pomoći.

Osobe muškog pola bile su više nego dvostruko duže zatvorene i pretrpele su značajno više vrsta mučenja od osoba ženskog pola.

Na pitanje o razlozima mučenja, ispitanici su imali mogućnost višestrukih odgovora. Na pitanje nije odgovorilo 133 (26,7%) ispitanika. Od onih koji su odgovorili (353) najčešće su navodeni: pripadnost drugoj nacionalnosti – 83%, verska ubeđenja – 18,1%, pripadnost političkoj stranci – 17,3%, veze sa rođacima, prijateljima i drugim važnim osobama – 17,3%, zabuna (sa nekim drugim) – 9,9%. Što se tiče mesta zatvaranja, ispitanici su bili zatočeni u zatvoru službenih organa u 84,1% slučajeva, u zatvoru paravojnih jedinica 11,9% i u privatnom, kućnom zatvoru, 4%.

Nije bilo razlike između polova u odnosu na pretpostavljeni razlog mučenja i mesto zatočenja. Prosečno vreme proteklo od torture u zatvoru do dana kada su intervjuisani u CRŽT iznosilo je za sve ispitanike $8,44 \pm 2,2$ godine i nije zavisilo od pola.

Najčešće vrste mučenja u ukupnom uzorku torturiranih osoba bili su šamaranje, šutiranje ili udaranje (79,6%), pretnje smrću ili osakaćivanjem (75,7%), uporni ponižavajući komentari (74,3%), uskraćivanje normalnog spavanja (70,4%), i lažne optužbe, poricanje ili prisilno samooptuživanje (70,4%).

Upoređujući frekvencije vrsta mučenja kod polnih grupa, nađeno je da postoji značajna razlika kod 33 (od 81) vrste mučenja, od kojih su 28 vrsta češći kod muškaraca, a 5 kod žena (tabela 2).

vaju 29% ukupne varijanse skupa indikatora. Komponente su rotirane koristeći promaks rotaciju.

Prvi faktor (svojtvena vrednost 15,67; objašnjava 15,39% varijanse) nazvan „obična tortura“, definišu stavke koje opisuju psihološko zlostavljanje, posmatranje zlostavljanja drugih, uskraćivanje osnovnih životnih resursa ili fizičko zlostavljanje koje po pravilu ne dovodi do teških telesnih povreda i za koje bez obzira na drastičnost svih ovih oblika mučenja, smatramo da je „lakše“ prirode u odnosu na ono opisano u druga dva faktora. Većina ovih indikatora vezuju se za gotovo redovni deo tzv. „policijske procedure“ u represivnim društvima, a sa ciljem iznude informacija i slamanja i ponižavanja osoba koja se isleđuju.

Drugi faktor (svojtvena vrednost 4,4; objašnjava 5,4% varijanse), nazvan „sadistička tortura“, definiše dra-

Tabela 2

Vrsta mučenja	Muškarci (n = 410)		Žene (n = 76)		χ^2	p
	n	%	n	%		
	Šamaranje, šutiranje ili udaranje	350	85,4	37		
Udaranje kundakom, bičem, kaišem, motkom, itd.	258	62,9	17	22,4	42,93	< 0,01
Tuširanje ledenom vodom	201	49,0	11	14,5	31,12	< 0,01
Prisiljavanje na jedan položaj više sati	216	52,7	17	22,4	23,60	< 0,01
Šibanje kanapom, bičem ili štapom	162	39,5	11	14,5	17,53	< 0,01
Udaranje po tabanima	95	23,2	2	2,6	16,93	< 0,01
Uskraćivanje normalnog spavanja	303	73,9	39	51,3	15,68	< 0,01
Stavljenje u zajedničku ćeliju mučenih osoba	249	60,7	28	36,8	14,93	< 0,01
Prisiljavanje na težak rad	150	36,6	12	15,8	12,47	< 0,01
Sakaćenje ili lomljenje kostiju	84	20,5	3	3,9	11,94	< 0,01
Držanje u samici ili izolovani od drugih više od tri dana	166	40,5	15	19,7	11,81	< 0,01
Uskraćivanje potrebne lekarske nege ili lekova	258	62,9	32	42,1	11,55	< 0,01
Potpisivanje priznanja	194	47,3	20	26,3	11,47	< 0,01
Čupanje za kosu	221	53,9	25	32,9	11,30	< 0,01
Skidanje do gola	148	36,1	13	17,1	10,44	< 0,01
Udarci po ušima uz zatvorena usta	154	37,6	14	18,4	10,38	< 0,01
Prisiljavanje na ponižavajuće ponašanje	159	38,8	15	19,7	10,11	< 0,01
Ponižavanje uskraćivanjem lične higijene	252	61,5	32	42,1	9,89	< 0,01
Sprečavanje mokrenja ili defeciranja	170	41,5	17	22,4	9,80	< 0,01
Prisiljavanje na „otkucavanje“ drugih	259	63,2	34	44,7	9,10	< 0,01
Vezivanje konopcem – zatezanje konopca na više sati	95	23,2	6	7,9	9,10	< 0,01
Stajanje pod teretom	96	23,4	7	9,2	7,75	< 0,01
Uskraćivanje hrane	253	61,7	34	44,7	7,60	< 0,01
Opekotine cigaretom	65	15,9	3	3,9	7,55	< 0,01
Lažne optužbe, poricanje ili prisilno samooptuživanje	298	72,7	44	57,9	6,70	< 0,05
Uskraćivanje vode	224	54,6	31	40,8	4,90	< 0,05
Delimično skidanje do gola	157	38,3	19	25	4,90	< 0,05
Električni šokovi na delove tela	41	10	2	2,6	4,30	< 0,05
Silovanje od strane osobe suprotnog pola	1	0,2	10	13,2	48,34	< 0,01
Genitalna infekcija kao posledica silovanja	2	0,5	7	9,2	26,84	< 0,01
Upotreba životinja ili predmeta u seksualne svrhe	2	0,5	5	6,6	16,76	< 0,01
Prisiljavanje na seksualne radnje osim pravog silovanja	14	3,4	11	14,5	16,10	< 0,01
Verbalno seksualno ponižavanje ili pretnje	73	17,8	25	32,9	9,07	< 0,01

Podaci iz Uпитnika o vrstama mučenja podvrgnuti su faktorskoj analizi u cilju pronalaženja latentne strukture koja povezuje različite forme torture u neke zajedničke šire sklopove. Faktorska analiza obavljena je na ukupnom uzorku od 486 ispitanika. Dobijena su tri faktora. Izvorni rezultati prvo su normalizovani, a zatim podvrgnuti analizi glavnih komponenti. Prve tri glavne komponente kumulativno objašnjava-

stičnije forme mučenja koje u sebi sadrže aktivnu sadističku komponentu, i koje su ciljane da nanese značajnu povredu. Ovi oblici mučenja su zastupljeni rede, ali je njihova karakteristika da dovode do težih, često trajnih fizičkih povreda.

Treći faktor (svojtvena vrednost 2,8; objašnjava 3,5% varijanse), nazvan „seksualna tortura“, odnosi se na seksual-

no ponižavanje i zlostavljanje, koje uključuje prisiljavanje na seksualne radnje izuzev pravog silovanja.

Diskriminativna analiza urađena je sa namerom dobijanja skupa ispitivanih varijabli (u ovom slučaju dobijenih faktora) koji bi ukazao na sistem koji stoji u osnovi najintenzivnijeg polnog razlikovanja. Dobijena diskriminativna funkcija bila je statistički značajna i razlikovala je polne grupe sa snagom izraženom kroz koeficijent kanoničke korelacije od 0,44. Testiranje značajnosti diskriminativne funkcija (kanoničke korelacije) urađeno je pomoću Bartletovog hi-kvadrat testa ($\chi^2 - 103,6$) koji je pokazao da je izdvojena funkcija značajna na nivou $p < 0,001$. Standardizovani koeficijenti kanoničke diskriminativne funkcije iznosili su za „običnu“ torturu 0,437 (koeficijent strukture 0,42), za „sadišćku“ torturu 0,59 (koeficijent strukture 0,41) i za „seksualnu“ torturu -0,98 (koeficijent strukture -0,587).

Matrica centroida (srednjih vrednosti grupa) na dobijenoj funkciji pokazivala je da je prosek grupe torturisanih žena na diskriminativnoj funkciji izrazito negativan (-1,13), a grupe muškaraca izrazito pozitivan (0,21) što pokazuje da se na osnovu pola može predvideti predominirajući profil torture, a na osnovu ovih rezultata to je seksualna tortura kod žena. Procenat tačno klasifikovanih ispitanika je, kao mera uspešnosti diskriminativne funkcije u razlikovanju grupa, bio visok i iznosio je 75,1%.

Poređenje srednjih vrednosti na testu SCL-90-R pokazalo je značajnu razliku u izraženosti aktuelnih psiholoških tegoba, sa značajno višim skorovima kod torturisanih osoba ženskog pola (tabela 3).

Skalu Uticaja događaja (IES) popunilo je 458 ispitanika (94,2%), 71 žena i 387 muškaraca. Žene su imale veći ukupni skor ($51,4 \pm 17,3$ prema $45,4 \pm 18,2$; $p < 0,05$), skor podskale „nametanja“ ($25,2 \pm 9,5$ prema $23,3 \pm 9,9$; $p < 0,05$) i podskale „izbegavanja“ ($26,2 \pm 9,2$ prema $22,7 \pm 9,8$; $p < 0,05$) nego muškarci.

Da bismo utvrdili povezanost između seta psiholoških simptoma (devet dimenzija na SCL-90-R) i skupa vrsta torture (tri dobijena faktora), s obzirom na polnu pripadnost,

upotrebili smo kanoničku korelacijsku analizu. Dobijene su tri značajne kanoničke korelacijske funkcije.

Tabela 3
Psihološki problemi kod žrtava ratne torture iskazani kroz dimenzije SCL-90-R

Psihološki problemi	Muškarci (n = 387)	Žene (n = 71)	t-test	p
Somatizacija	1,97 ± 1,03	2,39 ± 0,97	-3,266	< 0,01
Opsesivnost	1,86 ± 0,98	2,14 ± 0,90	-2,265	< 0,05
Inerpersonalna senzitivnost	1,51 ± 0,96	1,95 ± 0,94	-3,682	< 0,01
Depresivnost	1,72 ± 0,94	2,25 ± 0,86	-4,548	< 0,01
Anksioznost	1,85 ± 1,05	2,35 ± 0,99	-3,841	< 0,01
Hostilnost	1,46 ± 1,03	1,47 ± 0,98	-0,041	n.s.
Fobična anksioznost	1,26 ± 1,00	1,72 ± 1,04	-3,662	< 0,01
Paranoidnost	1,72 ± 1,02	1,89 ± 1,00	-1,348	n.s.
Psihoticizam	1,10 ± 0,89	1,29 ± 0,84	-1,721	n.s.

SCL-90-R – Skala provere simptoma – revidirana verzija

Prvi kanonički par ($\rho = 0,448$; $\chi^2 - 174,64$; lambda 0,69; $df = 36$; $p < 0,01$) opisuje nespecifičnu vezu između vrsta torture i psihološke simptomatologije. Na jednom kraju opisuje osobe (naročito žene) koje su bile izložene različitim (svim) vrstama torture kod kojih se ispoljavaju svi vidovi simptomatologije (nešto su izraženiji depresivna i anksiozna dimenzija). Ukratko, generalna tortura koja izaziva generalnu simptomatologiju.

Drugi kanonički par ($\rho = -0,285$; $\chi^2 - 67,42$; lambda 0,86; $df = 246$; $p < 0,01$) opisuje osobe (uglavnom muškarce) češće izložene „običnim“ („policijskim“), a ređe seksualnim vrstama torture kod kojih dominira hostilnost, opsesivnost i paranoidnost.

Treći kanonički par ($\rho = 0,212$; $\chi^2 - 67,42$; 26,92; lambda 0,94; $df = 14$ $p < 0,01$) opisuje osobe (posebno žene) izložene sadišćkim i seksualnim vrstama torture kod kojih se u području simptomatologije naročito manifestuju hostilnost, psihoticizam i fobije (tabela 4).

Tabela 4

Kanonički parovi u prostorima varijabli SCL-90-R i vrsta mučenja

Varijable SCL-90-R	Prvi kanonički par			Drugi kanonički par			Treći kanonički par		
	Kk	Ks	Kks	Kk	Ks	Kks	Kk	Ks	Kks
Dimenzije SCL-90-R									
anksioznost	-0,43	-0,89	-0,40	0,17	0,29	0,08	0,36	-0,23	-0,05
depresivnost	-0,59	-0,89	-0,40	-0,71	0,21	0,06	0,75	-0,08	-0,02
opsesivnost	0,12	-0,77	-0,34	1,55	0,56	0,16	1,00	-0,06	-0,01
paranoidnost	0,25	-0,62	-0,28	0,72	0,45	0,13	-0,08	-0,32	-0,07
hostilnost	0,27	-0,53	-0,24	0,49	0,50	0,14	-0,75	-0,58	-0,12
psihoticizam	0,36	-0,63	-0,28	-0,15	0,28	0,08	-0,78	-0,52	-0,11
fobična anksioznost	-0,45	-0,85	-0,38	-0,49	0,17	0,05	-0,64	-0,42	-0,09
interspers. senzitivnost	-0,22	-0,79	-0,35	-0,90	0,16	0,05	-0,12	-0,29	-0,06
somatizacija	-0,20	-0,80	-0,36	-0,25	0,30	0,09	-0,22	-0,18	-0,04
varijansa		0,58	0,12		0,13	0,01		0,12	0,01
Faktori torture									
pol	-0,79	-0,62	-0,28	-0,42	-0,66	-0,19	0,61	0,42	0,09
„obična“ tortura	-0,62	-0,61	-0,27	0,86	0,75	0,21	0,34	-0,23	-0,05
seksualna tortura	-0,01	-0,48	-0,22	-0,37	-0,33	-0,09	-0,76	0,67	-0,14
sadišćka tortura	-0,29	-0,46	-0,21	-0,19	0,22	0,06	-0,47	-0,67	-0,14
varijansa		0,30	0,06		0,29	0,02		0,28	0,01

SCL-90-R – Skala provere simptoma – revidirana verzija

Kk - kanonički koeficijent

Ks - koeficijent strukture (korelacija izvornih varijabli i kanoničke komponente u vlastitom setu)

Kks - koeficijent krosstrukture (korelacija izvornih varijabli i kanoničke komponente u suprotnom setu)

Diskusija

Centar za rehabilitaciju žrtava torture – IAN Beograd formiran je sa namerom da pruža pomoć žrtvama torture na teritoriji tadašnje SR Jugoslavije. Preko 95% korisnika Centra pripadalo je izbeglim ili raseljenim licima. Većina žrtava torture doživela je to iskustvo u svojim domicilnim državama – Hrvatskoj i Bosni i Hercegovini. Reč je o ratnim izbeglicama kod kojih su sigurno prisutni i drugi tipovi traume, a ne samo tortura, pa ipak, dokazano je da je tortura tip ratne traume koji najčešće izaziva psihičke posledice, uključujući posttraumatski i stresni poremećaj (PTSP)^{6,9}.

Dosadašnja klasifikovanja vrste torture izdvajala su fizičku i psihološku torturu, kojima je pridodavana, kao posebna forma ratna trauma^{20,21}. U nekim studijama korišćena je faktorska analiza u cilju klasifikacije vrste torture^{23,24}. Retke su studije koje su istraživale međupolne razlike u vezi sa vrstom pretrpljene torture i eventualne posledice takvih razlika²².

U našem istraživanju, faktorskom analizom izdiferencirali smo tri vrste torture: „običnu ili policijsku“, „sadističku“ i „seksualnu“. I žene i muškarci najčešće su bili izloženi „običnoj“ torturi, ali diskriminativnom analizom utvrđeno je da postoje značajne međupolne razlike s obzirom na izdvojene faktore torture. Muškarci su značajno češće nego žene trpeli tzv. „običnu“ ili „policijsku“ torturu, kao i torturu sa elementima sadizma, dok su žene, češće nego muškarci, bile izložene seksualnom zlostavljanju i silovanju. Ovaj nalaz u velikoj meri podržava rezultate koje su objavili Hooberman i sar.¹⁶ koji su na uzorku od 325 osoba koje su pretrpele torturu, faktorskom analizom izdvojili pet faktora od kojih je jedan nazvan silovanje/seksualno zlostavljanje. Ostali su se odnosili na prisustvo mučenju drugih, porodičnu torturu, fizičko mučenje i deprivaciju. U toj studiji nađeno je da postoje značajne međupolne razlike kod četiri faktora. Porodična tortura i silovanje/seksualno zlostavljanje bili su češći kod žena, a fizičko mučenje i deprivacija kod muškaraca.

Analizirajući psihičke posledice torture, ustanovili smo da žene imaju izraženije posttraumatske simptome i izraženije psihičke tegobe i pored toga što su muškarci bili izloženi sadističkoj torturi, bili duže zatvoreni i pretrpeli više različitih tehnika torture (bili su podvrgnuti većem broju vrsta mučenja). Osobe ženskog pola imale su značajno veći prosečan skor na skali uticaja (traumatskog) događaja (51,4 prema 45,4). Ovaj nalaz je u skladu sa dosadašnjim saznanjima da su žene sklonije razvijanju posttraumatskih psiholoških posledica od muškaraca. Po epidemiološkim istraživanjima one zadobijaju dva puta češće PTSP (10,4% prema 5%) u toku života¹¹. U potrazi za objašnjenjem ove međupolne razlike dosadašnja istraživanja bila su usmerena na psihosocijalne faktore uključujući socijalni status žene, stepen izloženosti traumi, vrstu traume, istoriju ranijih trauma, kognitivne reakcije, koping stil, kao i biološke faktore koji uključuju različito fiziološko, naročito endokrinološko funkcionisanje u uslovima stresa²⁵⁻²⁸.

Ustanovili smo međupolne razlike i u kliničkoj slici PTSP: žene su imale izraženije i intruzivne simptome i simptome izbegavanja što se delimično slaže sa dosadašnjim istraživanjima da su žene sklonije ispoljavanju simptoma so-

cijalnog povlačenja i emocionalne otupelosti, za razliku od muškaraca koji su skloniji razdražljivosti i preterano impulsivnom reagovanju²⁹⁻³⁰. Henigsberg i sar.⁸ istraživali su odnos tipa traume i grupe simptoma PTSP kod bosanskih izbeglica u Hrvatskoj i našli da su žrtve silovanja imale istaknutije simptome izbegavanja, dok su bivši zatvorenici i veterani imali izraženije simptome preterane razdražljivosti.

Muškarci i žene iz našeg uzorka značajno su se razlikovali i po izraženosti ostalih psihičkih tegoba, merenih sa SCL-90-R, i to u većini psihopatoloških dimenzija. Žene su imale izraženije simptome depresivnosti, anksioznosti, somatizacije, opsesivnosti, fobične anksioznosti i interpersonalne senzitivnosti. I u većini prethodnih studija uočena je značajno veća sklonost žena da razviju psihijatrijske poremećaje³¹⁻³⁴. Retke su studije koje nisu našle međupolne razlike^{35,36}. Pretpostavlja se da je to zbog toga što su žene potencijalno više izložene psihološkim posledicama silovanja, mogućnosti da ostanu udovice i samohrane majke³⁷.

Žene su mučene isto tako surovo kao i muškarci, ali su češće seksualno zlostavljane. Rezultati dosadašnjih studija ukazuju na činjenicu da je seksualno nasilje snažan faktor rizika od razvoja posttraumatskog stresnog poremećaja³⁸⁻⁴².

Kao i u nekim sličnim istraživanjima⁴³ i rezultati ove studije pokazuju da je najčešći tip torture tzv. „obična“ tortura, karakterisana psihološkim i fizičkim mučenjem, koje po pravilu ne dovodi do teških telesnih povreda i za koje bez obzira na drastičnost svih ovih oblika mučenja, smatramo da je „lakše“ prirode u odnosu na ono opisano u druga dva faktora. Tortura sa elementima sadizma ili seksualnog zlostavljanja vrši se rede, može biti motivisana bilo ličnim patološkim uživanjem mučioca kroz dominaciju i ponižavanje, bilo instrumentalno kao ratno oružje s namerom zastrašivanja, terora i etničkog čišćenja⁴⁴. Kod naših ispitanika najčešće vrste mučenja bili su šamaranje, šutiranje, udaranje pretnje, ponižavajući komentari, deprivacija sna, hrane, lekova, higijene itd. Sve ove vrste bile su zastupljene kod preko 70% mučenih, bez obzira na pol. S druge strane, silovanje je pretrpelo 13,2% žena i 0,2% muškaraca, a najčešća „seksualna tortura“ bilo je verbalno seksualno ponižavanje ili pretnje prisutno kod 32,9% žena i 17,8% muškaraca.

Rezultati kanoničke korelacijske analize ukazali su na povezanost faktora torture i kliničke slike, izražene kroz psihološke/psihopatološke simptome, ali najizrazitija je povezanost „obične“ torture sa generalnim psihološkim problemima, najviše sa anksiozno-depresivnim spektrom tegoba, nešto istaknutije kod žena. Ovaj nalaz je u skladu sa napred navedenom većom učestalosti psiholoških tegoba kod žena u posttraumatskom periodu. U manjoj meri su sadistička i „obična/policijska“ tortura kod muškaraca povezani sa hostilnošću, paranoidnošću i opsesivnošću koji se mogu videti kao ekvivalenti posttraumatskih fenomena razdražljivosti (preterano i impulsivno reagovanje, preterani oprez) i intruzivnosti (ruminacije traumatskih događaja, opsesivne misli, *flashback*). Treći, najslabiji kanonički par, odnosi se na povezanost seksualne i sadističke torture sa hostilnošću, psihoticizmom i fobičnom anksioznošću, nešto jače izraženih kod žena.

Rezultati ove studije u saglasnosti su sa rezultatima većine ranijih studija o polnim razlikama među traumatizova-

nim osobama. S obzirom na nađene polne razlike u vrstama mućenja, kao i na razlike u ispoljenim psihološkim tegobama, pre svega simptomima PTSP, nameće se razmišljanje o posebnoj traumatogenosti seksualne torture. Sa ovakvim zaključivanjem treba biti oprezan jer je činjenica da žene i nakon drugih značajnih trauma reaguju češćim psihičkim tegobama i poremećajima nego muškarci, a s druge strane sve je prisutnije saznanje o često skrivenom i zatajenom seksualnom zlostavljanju u ratu čije su žrtve muškarci, koji o tome kasnije nerado svedoče zbog kulturnih tabua i socijalne stigme¹⁷.

Zaključak

U ispitivanju žrtava torture, izbeglih lica iz Hrvatske i Bosne i Hercegovine, koja su tražila i dobila pomoć u CRŽT

u Beogradu, nađeno je da postoje značajne polne razlike u karakteristikama pretrpljenog mućenja u toku ratnog zatočeništva i zarobljeništva. Žene su provele kraće vreme u zatočeništvu i pretrpele manji broj vrsta mućenja od muškaraca, ali imaju značajnije izražene posttraumatske simptome i druge psihičke smetnje, među kojima se ističu depresivnost i anksioznost. Ovim je potvrđeno ranije saznanje o izraženijoj sklonosti žena za razvoj posttraumatskih psihičkih smetnji u odnosu na muškarce, ali se to na ovom uzorku samo delimično može objasniti specifičnim profilom vrste mućenja, odnosno češćim iskustvom seksualne torture. Potpuno razumevanje uzroka polnih razlika u reakciji na traumu iziskuje dalje multidisciplinarno istraživanje, pre svega u oblastima psihobiologije, psihosocijalne adaptacije, ličnosti i kognitivnog funkcionisanja.

L I T E R A T U R A

1. Radović B. Yugoslav wars 1991-1999 and some of their social consequences. In: Špirić Ž, Knežević G, Jović V, Opačić G, editors. Torture in war: consequences and rehabilitation of victims – Yugoslav experience. Belgrade: International Aid Network; 2004. p. 25–70. (Serbian)
2. Petrović B, Dabović C, Popović V, Dobrovojević I, Mićović M, Milovanović R, et al. Torture and stress in combat soldiers and POW. In: Kaličanin P, Bukelić J, Ispanović-Radojković V, Lečić-Toševski D, editors. The stresses of war. Belgrade: Institute for mental health; 1992. (Serbian)
3. Petrović B, Popović V, Dabović C, Prorčić S, Dobrovojević I. The abuse of arrested and confined persons - special form of war stress in the war in Yugoslavia. In: Kaličanin P, Bukelić J, Ispanović-Radojković V, Lečić-Toševski D, editors. The stresses of war. Belgrade: Institute for mental health; 1993. (Serbian)
4. De Zan D. Mental disorders of war prisoners from prisoner-of-war camp Manjača. In: Klain E, editor. Psychology and psychiatry of war. Zagreb: School of Medicine; 1992. p. 158–64.
5. Otašević P, Mitrović K, Mitrović P. Somatic disorders of clients in the Centre for rehabilitation of torture victims. In: Špirić Ž, Knežević G, Jović V, Opačić G, editors. Torture in war: consequences and rehabilitation of victims – Yugoslav experience. Belgrade: International Aid Network; 2004. p. 171–82. (Serbian)
6. Špirić Ž, Knežević G. The socio-demographic and psychiatric profiles of clients in the Centre for rehabilitation of torture victims. In: Špirić Ž, Knežević G, Jović V, Opačić G, editors. Torture in war: consequences and rehabilitation of victims – Yugoslav experience. Belgrade: International Aid Network; 2004. p. 121–52. (Serbian)
7. Kucukalić A, Bravo-Mehmedbasić A, Masić I. Torture as a medico-psychological and social problem. Med Arh 2003; 57(2): 105–8. (Croatian)
8. Henigsberg N, Folnegović-Smalc V, Moro L. Stressor characteristics and post-traumatic stress disorder symptom dimensions in war victims. Croat Med J 2001; 42: 543–50.
9. Hondius AJ, van Willigen LH, Kleijn WC, van der Ploeg HM. Health problems among Latin-American and middle-eastern refugees in the Netherlands: relations with violence exposure and ongoing sociopsychological strain. J Trauma Stress 2000; 13(4): 619–34.
10. Van Ommeren M, Sharma B, Sharma GK, Komproe I, Cardena E, de Jong JT. The relationship between somatic and PTSD symptoms among Bhutanese refugee torture survivors: examination of comorbidity with anxiety and depression. J Trauma Stress 2002; 15(5): 415–21.
11. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. PTSD in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 1048–60.
12. Breslau N, Peterson EL, Poisson LM, Schultz LR, Lucia VC. Estimating post-traumatic stress disorder in the community: lifetime perspective and the impact of typical trauma events. Psychological Medicine 2004; 34: 889–98.
13. Jaranson JM, Butcher J, Halcon L, Johnson DR, Robertson C, Savik K, et al. Somali and Oromo refugees: correlates of torture and trauma history. Am J Public Health 2004; 94(4): 591–8.
14. Plichta SB, Falik M. Prevalence of violence and its implications for women's health. Women's Health Issues 2001; 11: 244–58.
15. Jović V, Opačić G. Types of torture. In: Špirić Ž, Knežević G, Jović V, Opačić G, editors. Torture in war: consequences and rehabilitation of victims – Yugoslav experience. Belgrade: International Aid Network; 2004. p. 153–69. (Serbian)
16. Hooberman JB, Rosenfeld B, Lhewa D, Rasmussen A, Keller A. Classifying the torture experiences of refugees living in the United States. J Interpers Violence 2007; 22: 108–23.
17. Zavati HM. Impunity or immunity: wartime male rape and sexual torture as a crime against humanity. Torture 2007; 17(1): 27–47.
18. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of event scale: a measure of subjective stress. Psychometric Medicine 1979; 41: 209–18.
19. Derogatis LR. SCL90R, Administration scoring and procedure manual-II. Baltimore: Clinical Psychometric Research; 1983.
20. Shrestha NM, Sharma B, Van Ommeren M, Regmi S, Makaju R, Komproe I, et al. Impact of torture on refugees displaced within the developing world: symptomatology among Bhutanese refugees in Nepal. JAMA 1998; 280(5): 443–8.
21. Weinstein HM, Dansky L, Iacopino V. Torture and war trauma survivors in primary care practice. Western Journal of Medicine 1996; 165: 112–8.
22. Johnson H, Thompson A. The development and maintenance of post-traumatic stress disorder (PTSD) in civilian adult survivors of war trauma and torture: a review. Clin Psychology Rev 2008; 28: 36–47.
23. Cunningham M, Cunningham JD. Patterns of symptomatology and patterns of torture and trauma experiences in resettled refugees. Aust N Z J Psychiatry 1997; 31: 555–65.

24. *Silove D, Steel Z, McGorry P, Miles V, Drobny J.* The impact of torture on post-traumatic stress symptoms in war-affected Tamil refugees and immigrants. *Compr Psychiatry* 2002; 43(1): 49–55.
25. *Olf M, Langeland W, Draijer N, Gersons BP.* Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychol Bull* 2007; 133: 183–204.
26. *Yebuda R.* Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 34–9.
27. *Rasmusson AM, Friedman MJ.* The neurobiology of PTSD in women. In: *Kimerling R, Ouimette PC, Wolfe J*, editors. *Gender and PTSD*. New York: Guilford Press; 2002. pp. 43–75.
28. *Carter-Snell C, Hegadoren K.* Stress disorders and gender: implications for theory and research. *Canadian Journal of Nursing Research* 2003; 35: 34–55.
29. *Ai AL, Peterson C, Uebelhor D.* War-related trauma and symptoms of posttraumatic stress disorder among adult Kosovar refugees. *J Trauma Stress* 2002; 15: 157–60.
30. *Gavrilovic J, Lecic-Tosenski D, Knezevic G, Pribe S.* Predictors of posttraumatic stress in civilians 1 year after air attacks: a study of Yugoslavian students. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 257–62.
31. *Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson EL, Schultz LR.* Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(11): 1044–8.
32. *Green B.* Post-traumatic stress disorder: symptom profiles in men and women. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 200–4.
33. *Scholte WF, Olf M, Venterogel P, De Vries G, Jansveld E, Cardoso BL, et al.* Mental health symptoms following war and repression in Eastern Afghanistan. *JAMA* 2004; 292: 585–93.
34. *Renner W, Salem I.* Post-Traumatic Stress in Asylum Seekers and Refugees From Chechnya, Afghanistan, and West Africa: Gender Differences in Symptomatology and Coping. *Int J Soc Psychiatry* 2009; 55(2): 99–108.
35. *Ramsay R, Gorst-Unsworth C, Turner S.* Psychiatric morbidity in survivors of organised state violence including torture. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 55–9.
36. *Abu-Saba MB.* War-related trauma and stress characteristics of American university of Beirut students. *J Trauma Stress* 1999; 12: 201–7.
37. *Mollica RF, Wyszak G, Lavelle J.* The psychological impact of war trauma and torture on southeast Asian refugees. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1567–72.
38. *Lunde I, Ortman J.* Prevalence and sequelae of sexual torture. *Lancet* 1990; 336: 289–91.
39. *Fornazzari X, Freire M.* Women as victims of torture. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 257–60.
40. *Allody F, Stiasny S.* Women as torture victims. *Can J Psychiat* 1990; 35: 144–8.
41. *Resnick HS, Kilpatrick DG, Dansky BS, Saunders BE, Best CL.* Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *J Consult Clin Psychology* 1993; 61: 984–91.
42. *Loncar M, Medved V, Jovanovic N, Hotujac L.* Psychological consequences of rape on women in 1991–1995 war in Croatia and Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J* 2006; 47: 67–75.
43. *Kucukalic A, Bravo-Mehmedbasic A.* Torture as a part of war strategy in Bosnia and Herzegovina. *Med Arh* 2002; 56(5–6): 281–3. (Croatian)
44. *Gottschall J.* Explaining wartime rape. *J Sex Res* 2004; 41(2): 129–36.

Primljen 02. IV 2009.
Prihvaćen 09. IV 2009.



Farmakoterapija demencija

Pharmacotherapy of dementia

Dragan M. Pavlović*, Aleksandra M. Pavlović*, Sanja Totić†

Klinički centar Srbije, *Institut za neurologiju, †Institut za psihijatriju, Beograd, Srbija

Ključne reči:

demencija; lečenje lekovima; lečenje, ishod.

Key words:

dementia; drug therapy; treatment outcome.

Uvod

Demencija je stečeni gubitak intelektualnih kapaciteta koji značajno ometa profesionalne i svakodnevne aktivnosti¹. Najčešći su poremećaji pamćenja, pažnje, ponašanja, emocija i izvršnih funkcija. Demencija spada u bolesti sa najvećom prevalencijom posle kardio-cerebrovaskulnih i malignih oboljenja. Smatra se da u svetu sada ima oko 12 miliona demenčnih osoba, a procenjuje se da će ih 2040. godine biti čak 25 miliona². Prema većini studija, oko 5% osoba preko 60 godina života je demenčno³. Veliki talas novih bolesnika očekuje se u zemljama u razvoju sa velikim priraštajem u kojima će nastati „epidemija“ demencije kroz nekoliko decenija. Najčešći tipovi demencija su Alchajmerova bolest (AB) a potom vaskulne demencije (VaD), mešovite demencije (AB i VaD), demencija sa Levijevim telima (DLT) i frontotemporalne demencije (FTD) koje čine 95% svih demencija⁴. Među ova četiri glavna uzroka prevladavaju idiopatske forme, dok je mali broj varijanti nasledan.

Dijagnostika bolesnika sa kognitivnim i/ili organskim biheavioralnim problemima mora da se sprovede temeljno i isključe ili dokažu i leče takozvane lečive demencije. To su najčešće neželjena dejstva lekova, nedostatak vitamina B12, hipotireoza, depresija, normotenzivni hidrocefalus, ali treba imati u vidu i hronični subduralni hematoma³. Od velike je važnosti optimizacija sveukupne bolesnikove terapije, dakle neuropsihijatrijske, internističke i ostale. Mnoge preostale demencije su u sklopu raznih degenerativnih, toksičnih ili infektivnih bolesti.

Cena terapije i nege demenčnih bolesnika je visoka, a opterećenje negovatelja često dovodi do ekonomskih i emocionalnih teškoća⁴. Iako se danas o demenciji dosta zna, još uvek je rana dijagnoza problematična kod velikog broja bolesnika. Razvijanje metoda za otkrivanje demencije u što ranijem (po mogućstvu prekliničkom) stadijumu je imperativ kako bi se što pre primenile mere prevencije i lečenja koje su već na pomolu.

Lečenje demencija može da se odvija u nekoliko pravaca³. Najveći izazov predstavlja etiološko lečenje koje bi dovelo do zaustavljanja ili čak regresije bolesti. To još uvek nije moguće. Drugi način je simptomatsko lečenje. Konačno, treći vid je lečenje poremećaja ponašanja koji su i najveći problem za negovatelje. Osim toga, navode se i poremećaji spavanja, nagla pogoršanja demencije i somatske komplikacije.

Lečenje AB, VaD i DLT već je u nekoj meri ostvarivo, dok je lečenje frontotemporalnih demencija tek u povoju. Glavne grupe lekova koji se danas koriste u lečenju, pre svega AB, a potom i DLT i VaD, su inhibitori holinesteraze i memantin, ali nijedan od ovih lekova zapravo ne utiče bitno na tok bolesti⁵.

Farmakoterapija Alchajmerove bolesti

Inhibitori holinesteraze

Glavni biohemijski deficit u AB je nedostatak acetiholina usled gubitka holinergičkih neurona u *nucleus basalis* Meynert u bazalnom prednjem mozgu. Inhibitori holinesteraze su lekovi koji blokiraju enzim koji razgrađuje acetilholin, te se poboljšava holinergička transmisija, a samim tim pažnja, pamćenje, ponašanje i aktivnosti svakodnevnog života³. Sada su u upotrebi tri leka iz ove grupe: donepezil, galantamin i rivastigmin. Inhibitori holinesteraze mogu značajno da poboljšaju kvalitet života obolelih i osoba koje ih neguju. Svi lekovi ove grupe uvode se postepeno zbog mogućih stomaknih tegoba, mučnine i dijareje. Efekat leka može da bude poboljšanje kognicije i aktivnosti svakodnevnog života, potom uspostavljanje „platoa“, dok je najpoželjniji pozitivni terapijski efekat usporenje progresije bolesti. Ukoliko ih ima, uočljivi pozitivni efekti, nažalost, ne traju duže od 6–12 meseci. Međutim, hronično davanje ipak ima opravdanja jer su pokazana izvesna poboljšanja i kod bolesnika sa teškom demencijom.

Potrebna je opreznost kod primene inhibitora holinesteraze kod bolesnika sa astmom, peptičkim ulkusom i smet-

njama srčanog ritma zbog pojačanja parasimpatičkog tonusa. Bolesnici mogu da dobiju bradikardiju i nesvestice.

Prvi lek iz grupe inhibitora holinesteraze bio je takrin, ali je zbog čestih neželjenih dejstava praktično izbačen iz upotrebe. Donepezil je bio sledeći lek iz ove grupe, koji dovodi do značajno manjih gastrointestinalnih smetnji i manjeg gubitka telesne mase u odnosu na druge inhibitore holinesteraze. Donepezil se daje samo jednom dnevno i to odmah u terapijskoj dozi od 5 mg ujutru. Ukoliko terapijski efekat nije zadovoljavajući, doza može da se poveća na 10 mg ujutru posle mesec dana od početka davanja⁶. Primena ujutru pogodnije je od primene uveče, zbog toga što lek tako ne ometa san. Galantamin i rivastigmin moraju da se uvode postepeno, u dve dnevne doze i to rivastigmin prvo dva puta po 3 mg, najmanje dve nedelje, a galantamin dva puta po 4 mg, najmanje dve nedelje, uvek posle jela⁶. Ukoliko bolesnici imaju smetnje, najčešće su to stomachne tegobe, te doze treba prepoloviti i koristiti neke od lekova koji deluju zaštitno na želudac. Tek kada se stanje normalizuje, moguće je nastaviti veoma postepeno povećavanje doza do maksimalne dnevne doze koja za rivastigmin iznosi 12 mg, a za galantamin 16 mg. Rivastigmin je dvostruki inhibitor kako acetilholinesteraze, tako i butirilholinesteraze, te je efikasan i u poznijim stadijumima bolesti⁷. Galantamin ima dodatno dejstvo, naima alosterički moduliše neuronske nikotinske receptore pojačavajući time efekat acetilholina⁸. U promet je stavljen galantamin sa produženim dejstvom, koji se daje jednom dnevno ujutru, od 8 i 16 mg i rivastigmin flaster koji se menja na 24 sata, sa efektivnih 9 mg leka u svakom flasteru.

Efekat inhibitora holinesteraze kontroliše se na 3 do 6 meseci i sa porodicom razmatra nastavak ili ukidanje terapije⁹. Osim nepodnošljivih neželjenih dejstava leka, razlog za ukidanje je i brza progresija bolesti, uprkos terapiji.

Antagonisti glutamatnih receptora

Druga grupa lekova za demenciju su antagonisti glutamatergičkih N-metil D-aspartatnih (NMDA) receptora i za sada sadrži samo jedan lek, memantin. Memantin smanjuje patološku ekscitaciju na sinapsama koja nastaje u AB sa posledičnim povećanjem kalcijuma u neuronima i progresijom bolesti¹⁰. Pokazano je da memantin usporava kognitivni, funkcionalni i bihevioralni pad kod ovih bolesnika. Neophodno je postepeno uvođenje, prve nedelje po 5 mg uveče, druge nedelje doza se povećava na dvaput po 5 mg, treće nedelje 10 mg ujutru i 5 mg uveče i od četvrte nedelje trajna doza iznosi dva puta po 10 mg na dan⁶. Neželjena dejstva su somnolencija, ošamućenost, glavobolja i opstipacija.

Kombinovana primena memantina sa donepezilom pokazala se povoljnom¹¹. Za sada još nema studija koje bi pokazale efekte kombinacije memantina sa drugim inhibitorima holinesteraze.

Ostali lekovi

Pokazano je pozitivno dejstvo standardizovanog ekstrakta lista ginka, EGb 761, tri puta po 40 mg dnevno na funkcionisanje intelekta i aktivnosti svakodnevnog života u AB i

VaD, ali postavljene su neke metodološke zamerke studijama¹². Neželjeni efekti su na nivou placeba. Lek se nije pokazao kao protektivan u više studija koje su pratile prospektivno nastanak demencije¹³.

U lečenju AB primenjuje se još jedan broj lekova čija je efikasnost kontroverzna. Tako, na primer, neka istraživanja pokazala su da nesteroidni antiinflamatorni lekovi usporavaju napredovanje bolesti, dok druga to ne potvrđuju¹⁴. Ispitivani su ibuprofen, naproksen, rofekoksib i drugi. Ovi lekovi nisu deo standardne terapije demencija, a njihovu upotrebu prate i razna neželjena dejstva. Primena visokih doza vitamina E ranije je pokazivala izvesno usporavanje bolesti, ali novije studije to nisu potvrdile; nađeno je čak povećanje smrtnosti bolesnika sa primenom E vitamina u dozama preko 400 jedinica, te se on više ne primenjuje u lečenju demencija¹⁵. Primena estrogena kod žena u menopauzi ne smanjuje rizik nastajanja AB, kako se prvobitno mislilo¹⁶.

Lekovi u fazi ispitivanja

Poznavanje mehanizama nastanka AB ukazuje na moguće puteve terapijskog delovanja ove najčešće demencije. Dominantna je hipoteza o amiloidnoj kaskadi¹⁷. Amiloid prekursor protein (APP) može da se cepa na dva načina. Neamiloidogeni put je razgradnja pomoću transmembranske alfa sekretaze (*disintegrin and metalloproteinase-ADAM*)¹⁰ koja sprečava stvaranje beta amiloida. Amiloidogeni put odvija se u endozomima-lizozomima gde deluje beta sekretaza BACE (*β-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme*) i zatim gama-sekretaza koja ima četiri komponente: presenilin, nicastrin, *anterior pharynx defective 1* (APH-1) i *presenilin enhancer 2* (PEN-2), usled čega nastaje amiloid beta peptid¹⁸.

Beta amiloid u vidu solubilnih oligomera remeti sinaptičku transmisiju. Vremenom nastaje taloženje u mozgu u vidu ekstracelulnih plakova sa fibrilarnim amiloidom. Deponovani amiloid izaziva oksidativni stres, imuni odgovor, hiperfosforilaciju tau proteina sa intracelulnim stvaranjem neurofibrilarne klubadi (NFK), kao i inflamaciju. Narušavanje tau proteina otežava i potom onemogućava protok informacija kroz neurone, a na kraju dolazi i do ćelijske smrti. Smatra se da su i solubilni oligomeri hiperfosforilisanog tau proteina toksični¹⁸.

Trenutno je u raznim fazama ispitivanja veliki broj supstanci (preko 50). Za sada nijedan lek nije neposredno pred kliničkom primenom. Pravci potencijalnih terapija su sprečavanje stvaranja amiloida beta i/ili njegovo povećano uklanjanje, inhibicija hiperfosforilacije tau proteina, antiinflamatorno, neuroprotektivno i antioksidantno delovanje⁵.

Logično se nameće primena inhibitora gama i/ili beta sekretaze koji bi smanjili patološko razlaganje APP do amiloida beta 40 i 42 i samim tim ograničili njegovu produkciju. Rezultati studija faze II su ohrabrujući sa pozitivnim efektima modulatora gama sekretaze flurbiprofena na kognitivne, bihevioralne i psihijatrijske probleme¹⁹. Još jedan inhibitor gama sekretaze, LY450139, u fazi II pokazao je da je bezbedan²⁰.

Već stvoreni amiloid beta postoji u vidu solubilnih monomera koji su fiziološki i oligomera i fibrila koji formiraju

plakove koji su patološki. Sredstva koja sprečavaju stvaranje fibrila i pomažu uklanjanje oligomera delovala bi zaštitno. Ispitivanje tramiprosata, inhibitora glikozaminoglikanskih receptora, koji sprečava fibrilizaciju amiloida nije pokazalo zadovoljavajuće rezultate u fazi III kliničkih studija^{5,21}.

Drugi lek sa sličnim dejstvom je PBT2, molekul koji smanjuje toksičnu oligomerizaciju beta amiloida. Osim toga, utiče i na sprečavanje deponovanja u amilodne plakove beta amiloida i ubrzava njegovu mobilizaciju i uklanjanje iz već stvorenih plakova. Pokazano je da beta amiloid ima veliki afinitet za vezivanje bakra i cinka što podstiče oligomerizaciju. Multicentrična, randomizovana, duplo slepa, placebo kontrolisana studija na bolesnicima sa AB tokom 12 nedelja pokazala je da PBT2 u dozi od 250 mg dnevno značajno smanjuje amiloid beta 42 u cerebrospinalnoj tečnosti²². Bolesnici su pokazali poboljšanje u kategorijalnoj fluentnosti i testovima složenog konceptualnog praćenja, ali ne i na drugim kognitivnim testovima. Prethodna studija sa PBT1 ili kliokinolom nije pokazala pozitivne efekte, te je sintetisana slična supstanca, odnosno PBT2²³.

Aktivna vakcina protiv AB, u prvoj, manjoj grupi bolesnika dovela je do neprihvatljivih nus efekata, a bez značajnog poboljšanja. Mali fragmenti beta amiloida korišćeni u vakcini, nisu stimulisali samo B-limfocite, kako se očekivalo, već i T-limfocite što je dovelo do pojave imunski posredovanog encefalomijelitisa kod 19 bolesnika, a bez pozitivnog efekta na kogniciju i uklanjanje amiloidnih plakova²⁴. Pasivna imunizacija sa monoklonskim antitelima na beta amiloid drugačija je strategija za koju se smatra da je bezbednija od aktivne vakcine. Sličan pristup je davanje intravenjskih imunoglobulina koji sadrže kako antitela na beta amiloid, tako i druge imunomodulatorne faktore koji mogu da budu od koristi kod AB što je nagovestila mala pilot studija²⁵. Očekuju se opsežnije studije na većem broju bolesnika.

Posebno se izučava dejstvo lekova iz grupe statina na demenciju. Postoje indicije da statini (ili bar neki od njih) i senzibilizatori insulina ubrzavaju metabolizam beta amiloida. Statini deluju kao inhibitori beta sekretaze i stimulatori alfa sekretaze¹³. Pokazano je da su osobe koje koristile statine u značajno manjem riziku od nastanka AB od onih koji nisu uzimali ove lekove²⁶.

Poremećaj glikoregulacije pokazan je kod AB, a naročita uloga pridaje se receptorima za završne produkte uznapredovale glikozilacije (*receptor for advanced glycation end-products* – RAGE)²⁷. Očekuje se da inhibitori RAGE smanjuju inflamaciju, odlaganje beta amiloida i njegov transport u mozak.

Inhibitori kinaza trebalo bi da deluju na smanjenje hiperfosforilacije tau proteina. Neki lekovi koji se koriste primarno u druge svrhe, kao što su litijum i valproična kiselina, smanjuju stvaranje neurofibrilarne klubadi u eksperimentalnom animalnom modelu. Pokazano je i da litijum stimuliše neuroplastičnost mozga, inhibiše stvaranje beta amiloida i hiperfosforilisanog tau proteina¹³. Rezultati kliničkih studija su kontroverzni.

Antiinflamatorni lekovi trebalo bi da snižavaju zapaljensku komponentu oštećenja neurona, a antioksidansi da štite ćelije od oksidativnog oštećenja. Lekovi sa dejstvom

poput nervnih faktora rasta trebalo bi da čuvaju sinapse. Drugi, zasada najdalji, putevi terapije bili bi neurorestoracija sa primenom neurotrofina i matičnih ćelija i genetska modifikacija²⁸.

Među najnovijim supstancama koje su ušle u klinička ispitivanja sa izvesnim ohrabrujućim rezultatima je dimebon²⁹. Ovaj molekul je korišćen ranije u Rusiji kao neselektivni antihistaminik i potom napušten. Eksperimentalni nalazi pokazali su da bi on mogao da utiče na AB. Lek je ispitivan kod bolesnika sa blagom do umerenom AB. Studija je bila duplo slepa, placebo-kontrolisana, multicentrična i sprovedena u Rusiji. Nađeno je značajno poboljšanje na Alzheimer's disease assessment scale – *cognitive subscale* (ADAS-cog) u poređenju sa placebo. Bolesnici su dobro podnosili lek. Njegovo dejstvo je višestruko: slaba inhibicija butirilholinesteraze i acetilholinesteraze, slaba blokada NMDA receptora za glutamat i inhibicija otvaranja mitohondrijskih tranzicionih pora za permeabilnost jona i peptida. Ovo poslednje dejstvo naročito održava homeostazu jona kalcijuma i sprečava apoptozu. Postoji mogućnost da lek deluje i preko drugih, još nepoznatih mehanizama. Očekuju se nove internacionalne multicentrične studije koje bi potvrdile ili opovrgle ove nalaze.

Randomizovana studija faze II sa tarenfluribilom, koji smanjuje nivo amiloida beta 42, pokazala je da se u dozi od 800 mg, dvaput dnevno, dobro podnosi tokom 24 meseca. Pokazan je dozno zavisni efekat na aktivnosti svakodnevnog života i opšte funkcionisanje kod bolesnika sa blagom AB³⁰. Lek nije značajno delovao na kognitivni status. Najčešći neželjeni efekti bili su dijareja, mučnina i nesvestica. U fazi III kliničkih studija nije zapažen nikakav pozitivan efekat, te su dalja ispitivanja napuštena.

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) je inflamatorni i imunomodulatorni citokin koji funkcioniše kao gliotransmitter regulišući sinaptičku transmisiju u neuronskim mrežama. Negativno dejstvo TNF- α je povećana ekspresija interleukina-1 koji stimuliše povećavanje prekursora amiloidnih plakova, NFK i Levijevih tela, tako da duže povišenje ovog citokina promoviše neurodegeneraciju. Etanercept je TNF- α inhibitor koji se daje kod reumatoidnog artritisa i drugih inflamatornih stanja. Opisan je bolesnik sa AB koji je primao etanercept perispinalno u vidu injekcija sa značajnim poboljšanjem pamćenja³¹. Otežavajuća okolnost je da lek ne prelazi hematoencefalnu barijeru.

S obzirom na to da sa starenjem opada funkcija osovine hormon rasta (*growth hormone* - GH)/insulinu sličan faktor rasta I (*insulin-like growth factor-I*, IGF-I) i da ova osovina ima ulogu u razvoju nervnog sistema i olakšava preživljavanje neurona, preduzeta je studija sa sekretagogom GH ibutamoren-mesilatom koji je potentni induktor sekrecije IGF-I. Rezultati dvanaestomesečne, randomizovane, duplo slepe, multicentrične studije nisu pokazali pozitivne efekte na kogniciju i aktivnosti svakodnevnog života u grupi bolesnika sa blagom do umerenom AB³².

Vareniklin je lek koji deluje kao parcijalni agonist α -4-beta-2, puni agonist α -7 neuronskih nikotinskih acetilholinskih receptora, a vezuje se sa umerenim afinitetom za 5-HT3 receptor³³. Lek je primenjen u blago do umerenoj AB i nala-

zi se u fazi II ispitivanja. Ovaj mali molekul je već registrovan u Sjedinjenim Američkim Državama u terapiji pušenja. Pozitivni efekti očekuju se u domenima pažnje, učenja i radne memorije. Kao neželjeni efekti navode se mučnina, smetnje spavanja, opstipacija, flatulencija i povraćanje. Lek se postepeno titrira od početnih 0,5 mg jednom dnevno tokom nedelju dana, potom 0,5 mg dvaput dnevno nedelju dana, do maksimalne doze od 1 mg dvaput dnevno. Ova studija još nije počela da regrutuje bolesnike.

Uloga ishrane u terapiji AB

Kontrola faktora rizika je od velike važnosti u lečenju AB. Pokazano je da smanjenje unosa kalorija produžava životni vek eksperimentalnih životinja, a postoje indicije da osobe sa manjim unosom kalorija manje obolevaju od AB³⁴. Takozvana mediteranska dijeta, kao specifični način ishrane, ima protektivno dejstvo na pojavu demencije²⁸. Osobe koje su društveno i/ili mentalno aktivnije i one koje vežbaju obolevaju kasnije od AB³⁴. Već su ranije studije pokazivale da osobe koje koriste crno vino žive duže. Izolovan je molekul nazvan resveratrol koji se smatra zaslužnim za duži životni vek, a sintetisani su i drugi slični molekuli sa još jačim dejstvom koji bi mogli imati povoljan efekat na prevenciju AB⁵.

Pokazano je sniženje beta amiloida u mozgu kod primene omega 3 masnih kiselina, kojih ima u lanenom semenu i ribi, flavonoida iz zelenog čaja i kurkumina, začina koji se široko koristi u Indiji⁵. Omega 3 masne kiseline, naročito dokosaheksanoična kiselina (*docosahexaenoic acid* - DHA), važan su sastojak membranskih fosfolipida u mitohondrijama, sinaptozomima i sinaptičkim vezikulama u mozgu¹³. Kurkumin deluje na smanjenje inflamacije ponovnim uspostavljanjem homeostaze i antioksidantnim dejstvom³⁵. Kao pomoćno lekovito sredstvo kurkumin se koristi u dozi od triput po jedan gram dnevno, a esencijalne masne kiseline (omega 3 i dr), do najviše triput dnevno po 2 grama. Još uvek nema kvalitetnih studija koje bi procenile efekat ovih supstanci kod ljudi sa AB.

Arterijska hipertenzija u srednjem životnom dobu je značajan faktor rizika od nastanka ne samo VaD, već i AB. Kontrola krvnog pritiska je jedna od najvažnijih preventivnih mera protiv nastajanja demencije. Primena lipoične kiseline (LK) u dozi od 600 mg dnevno je pokazala značajno usporenje progresije AB u dve studije³⁶. Nije zapaženo kognitivno poboljšanje. Ovaj molekul povećava produkciju acetilholina, deluje kao helator redoks-aktivnih tranzitivnih metala, uklanja reaktivne kiseoničke vrste i smanjuje ekspresiju proinflamatornih proteina (kao što je faktor nekroze tumora i drugi).

Mnoge studije obustavljene su zbog jasno uočene nefikasnosti ispitivanih supstanci, nemogućnosti regrutovanja bolesnika, neželjenih efekata ili iz drugih razloga. U toku su mnogobrojne studije koje ispituju terapijsku efikasnost raznih molekula u AB. Ispituju se (između ostalih): bapineuzumab, humanizovano monoklonsko antiamiloid beta antitelo (faza III) od koga se očekuje da uklanja beta amiloid iz mozga, AZD3480 (ispronicleline), neuronski nikotinski agonista, visoko selektivan za neuronske alfa-4-beta-2 nikotinske re-

ceptore (faza II/IIa/IIb), cerebrolizin (neuroprotekcija, promocija neurogeneze, neurotrofička svojstva), avlosulfon (antiinflamatorna svojstva), huperzin A, biljni alkaloid iz *Huperzia serrata* (inhibicija holinesteraze, delovanje na APP, smanjenje neurotoksičnosti beta amiloida, antioksidantna svojstva, povećanje produkcije nervnog faktora rasta, a i antagonizuje ekscitotoksičnost glutamata) (faza II, IIa, IIb u SAD, faza IV u Kini), idebenon 90 mg dnevno (antioksidantna svojstva, podstiče sekreciju nervnog faktora rasta; pozitivni efekti na kogniciju i ponašanje kod cerebrovaskulnih problema), MEM 1003 (faza II/IIa/IIb; antagonist kalcijumovih kanala L-tipa u neuronima), nerameksan (nekompetitivni antagonist NMDA receptora), PF-04494700 (TTP488) (faza II/IIa/IIb; RAGE inhibitor - Receptor for Advanced Glycation Endproducts), PRX-0314 (parcijalni agonist 5-HT4 receptora, povećava holingergičku transmisiju i produkciju nervnog faktora rasta, deluje neuroprotektivno; faza II/IIa/IIb), rosiglitazon (faza III; povećava senzitivnost na insulin) kao i druge supstance³⁷.

Zanimljivu hipotezu postavili su Dwyer i sar.³⁸ da bi uklanjanje viška gvožđa, na primer kalibrisanom flebotomijom, mogla biti terapija za AB. Naime, prema njihovoj ferocentričnoj hipotezi etiopatogeneze AB, sa godinama se povećavaju zalihe gvožđa u organizmu koje dovode do ranih događaja u vidu oksidativnog stresa, vaskulnih promena i dijabetes melitusa.

Još jedna hipoteza sa terapijskim implikacijama je da hronična bakterijska infekcija može da pokrene kaskadu deponovanja amiloida³⁹. Bakterije ili njihov debri mogu da indukuju inflamatorne citokine, da aktivišu komplement, menjaju propustljivost cerebralne vaskulature, podstiču oslobađanje slobodnih radikala, apoptozu, a takođe su i amiloidogeni. Blagovremeno oktrivanje hronične bakterijske infekcije, naročito raznim vrstama u populaciji raširenih spiroheta, moglo bi dovesti do odgovarajuće antibiotske i antiinflamatorne terapije sa efektom prevencije demencija.

Farmakoterapija za vaskulne demencije

Specifičnih lekova za VaD još uvek nema. Iako je bez jačih dokaza, i dalje se koristi vazodilatatorna i hemoreološki lekovi. Zapravo, ubedljivih dokaza za efikasnost bilo kog leka za VaD nema⁴⁰. Tako, u upotrebi su standardizovani ekstrakti ginkgo biloba (EGb 761), vinpocetin, nicergolin, pentoksifilin i propentofilin. Daje se i neuroprotektivna terapija antioksidansima - koenzim Q10, E-vitamin, C-vitamin, alfa liponska kiselina, selen, kao i MAO-B inhibitorima - selegilin u dozi od 5-10 miligrama dnevno. Efikasnost primena akupunkture kod VaD nije dokazana⁴¹.

Pojedine studije ispitivale su efikasnost NMDA antagonist memantina u uobičajenim dozama, ali su rezultati nekonzistentni. Kako kod VaD postoji sniženje acetilholina u mozgu, primenjuju se inhibitori holinesteraze donepezil, galantamin i rivastigmin (u istim dozama kao i za AB), ali dokazi o efikasnosti nisu tako ubedljivi kao kod AB⁴². Pokazana je uloga statina u prevenciji moždanog udara i demencije nezavisno od njihovog dejstva na sniženje nivoa lipida u krvi.

Starenje mikrovaskulature i perivaskulne limfne drenaže u mozgu verovatno je jedan od najvažnijih faktora u patogenezi AB i VaD. Sposobnost arteriola mozga da dreniraju amiloid beta iz mozga opada, a naročito kod amiloidne angiopatije. Ovaj poremećaj dovodi do nakupljanja toksičnih solubilnih oligomera amiloida beta u mozgu. Poboljšanje eliminacije nepoželjnih materija iz mozga predstavlja značajan potencijalni put u lečenju ove dve najčešće demencije⁴³. Naime, samo mobilizacija beta amiloida iz plakova u mozgu bez obezbeđenog uklanjanja pogoršava stanje cerebralne amiloidne angiopatije i ne poboljšava kogniciju.

Veliku ulogu u prevenciji nastanka i pogoršanja VaD imaju mere primarne i sekundarne prevencije usmerene na vaskulne faktore rizika⁴⁴. Najvažniji faktori na koje može da se deluje su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, hiperholesterolemija, hiperhomocisteinemia, pušenje, alkoholizam, gojaznost, nedostatak fizičke aktivnosti, atrijska fibrilacija i prolaps mitralne valvule⁴⁵.

Farmakoterapija za demencije sa Levijevim telima

Demencija sa Levijevim telima ima kao centralni poremećaj progresivnu demenciju koja bitno utiče na socijalno i profesionalno funkcionisanje, sa dominantnim poremećajem pažnje, narušavanjem egzekutivnih i vizuospacijalnih funkcija, dok smetnje pamćenja mogu da se jave ili u početku ili u kasnijem toku bolesti³. Postoje tri osnovne karakteristike i to: fluktuacija kognitivnih sposobnosti sa varijacijama pažnje i svesti, ponavljane vizuelne halucinacije koje su jasno oformljene i detaljne i spontano nastali motorni parkinsoni poremećaji.

Kod DLT donekle pomažu lekovi iz grupe inhibitora holinesteraze - donepezil, galantamin i rivastigmin⁴⁰. Inhibitori holinesteraze poboljšavaju pažnju, pamćenje i izmene ponašanja kod ovih bolesnika. Daju se u istim dozama kao kod AB. Najubedljiviji su dokazi za primenu rivastigmina, kako u DLT, tako i u Parkinsonovoj bolesti sa demencijom. Inhibitori holinesteraze treba da se daju dugotrajno jer prekidanje može da dovede do pojave psihijatrijskih komplikacija, što je zapaženo i kod zamene jednog leka ove grupe drugim. Kod DLT koriste se ponekad i male doze levodope. Drugi antiparkinsonici (selegilin, amantadin, COMT inhibitori, antiholinergici i dopaminski agonisti) su kontraindikovani jer izazivaju konfuznost i psihozu⁴⁰.

Osim toga, kod DLT neophodno je izbegavati neuroleptike koji mogu da značajno pogoršaju stanje ili čak ugroze i život ovih bolesnika⁴⁰. Tek u slučaju preke potrebe mogu da se daju klozapin do 25 mg dnevno ili aripiprazol 10 do 15 mg dnevno, eventualno do 30 mg dnevno. Od sedativa, u slučaju uznemirenih i psihotičnih bolesnika, može da se uzima lorazepam u malim dozama od 1–2 mg intramuskularno ili peroralno tablete od 2,5 mg³. Takođe, kod DLT ne treba da se daju ni lekovi iz grupe antiholinergika, kao ni svi lekovi sa antiholinergičkim dejstvom. Depresija koja može da se javi kod ovih bolesnika leči se selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (sertralin, escitalopram) ili dvojnimi inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaksin)³.

Farmakoterapija za frontotemporalne demencije

Frontotemporalne demencije (FTD) karakterišu se pojavom izmena ponašanja ili smetnjama govora. Poremećaji ponašanja vide se u okviru biheioralne varijante FTD i ispoljavaju se u vidu dezinhibicije, neadekvatnog ponašanja u društvu, stereotipnog i perseverativnog ponašanja, labilnosti raspoloženja, depresije i apatije¹. Što se tiče govora, nastaju ili primarna progresivna afazija ili semantička demencija. Značajno je da su relativno očuvane vizuospacijalne i vizuokonstruktivne sposobnosti.

Desetak bolesti iz grupe FTD klasifikovane su prema dominantnom molekularnom poremećaju kao tauopatije, TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) proteinopatije i ostale^{45,46}. U ovom trenutku etiološka terapija bilo koje od FTD ne postoji. Na raspolaganju je samo simptomatska terapija i nefarmakološka terapija.

U odnosu na hiperfosforilisani tau protein, kako kod FTD, tako i kod AB i Parkinsonove bolesti, glavni „osumnjivani“ je kinaza GSK3 (*glycogen synthase kinase-3*)¹⁸. Nekoliko GSK3 inhibitora uključeno je u studije: natrijum-valproat za agitaciju u AB i CEP-1347, inhibitor aktivacije stres kinaze kod Parkinsonove bolesti. Stabilizatori mikrotubula su još jedan terapijski put koji obećava mogućnost terapije ovih bolesti s obzirom na to da tau patologija deluje preko razgradnje mikrotubula.

Za regulisanje izmena ponašanja uzimaju se atipični antipsihotici i antidepressivi iz grupe inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina⁴⁷. Primena inhibitora holinesteraze nema smisla jer holinergički deficit ne postoji.

U toku su studije koje ispituju efikasnost memantina, infracrvenog zračenja, galantamina, dekstroamfetamina, kvetiapina, tolkapona, amantadina i polarizacije mozga električnom strujom⁴⁸.

Lekovi koji pogoršavaju demenciju

Najveći rizik od kognitivnog pada među lekovima postoji kod primene antiholinergika i lekova sa antiholinergičkim dejstvom koji snižavaju već ionako nizak nivo acetilholina u većini demencija, ali i u blagom kognitivnom deficitu i kod zdravih osoba¹³. Ovi lekovi često se daju nekritično, a neželjeni efekti se retko uočavaju ili se tumače starošću.

Najčešće se sa neželjnim antiholinergičkim dejstvima srećemo kod davanja tioridazina, hlompromazina i atropina. Takođe, kod urinarnih smetnji često se daje oksibutin. Triciklični antidepressivi, ali i noviji, kao što je paroksetin, imaju antiholinergička svojstva. Spisak lekova sa antiholinergičkim dejstvom mnogo je veći i uvek treba proveriti neželjene efekte kod davanja novog leka bolesnicima sa kognitivnim padom³.

Neinformisani lekari često za demencije prepisuju još i lekove koji ne samo da nemaju povoljno dejstvo već izazivaju i neobično veliki procenat težih neželjenih dejstava, pa čak i samu demenciju! Najčešći u toj grupi je cinarizin koji izaziva jatrogeni parkinsonizam, demenciju i/ili depresiju kod većine bolesnika⁴⁹! Metil-dopa prazni depoe kateholamina i dovodi do jatrogene demencije i depresije⁵⁰. Piracetam je lek koji se još uvek prepisuje demencijom osobama ia-

ko nema tu indikaciju, a može da izazove depresiju i psihozu⁶. Svi antipsihotici (tipični, pa čak i atipični) veoma su rizični kod DLT i mogu da dovedu i do smrtnog ishoda⁴⁰.

Terapija za izmenu ponašanja i psihotična ispoljavanja

Bihevioralni i psihijatrijski simptomi i znaci najčešći su uzrok opterećenja negovatelja kao i razlog aziliranja dementnih bolesnika. Oni su, takođe, i razlog pada kvaliteta života i znak gore prognoze. Učestalost ovih ispoljavanja tokom bolesti dostiže blizu 100%⁵¹. Česte su anksioznost, psihoza, depresija, uznemirenost i agresivnost. Psihoza se ispoljava sumanutim idejama i halucinacijama. Najčešće, ovi bolesnici su paranoidni (neko ih potkrada ili ih supružnik vara) i/ili imaju vizuelne halucinacije. Prvo je neophodno utvrditi da ovakva ispoljavanja nisu posledica uzimanja nekih lekova, postojanja somatskih bolesti (najčešće urinarna infekcija), depresije, anksioznosti, insomnije ili zbivanja u bolesnikovoj okolini⁵². Ukoliko se utvrdi neki od ovih faktora, potrebno ih je adekvatno tretirati. Uvek prednost ima primena nefarmakoloških mera koje mogu da umire bolesnika (na primer korekcije u okolini, pojačana nega, reorijentacija, socijalne intervencije i drugo). Potrebno je, takođe, pružiti što širu podršku osobama koje se staraju o dementnima. Ukoliko adekvatna primena nefarmakoloških mera ne daje željene rezultate, primenjuju se psihofarmaci.

Više studija pokazalo je da davanje inhibitora holinesteraze i memantina povoljno deluju na ponašanje, čak i na psihotična ispoljavanja kod AB, dok druge studije nisu to potvrdile⁵². Nekad je potrebno dati i psihoaktivne supstance.

Danas je preovladala primena atipičnih antipsihotika koji imaju manje neželjenih efekata od klasičnih⁴. Mada su atipični antipsihotici „optuženi“ da povećavaju mortalitet zbog vaskulnih akcidenata, pokazano je kasnije da zapravo tipični antipsihotici više povećavaju mortalitet od atipičnih⁵²! Lek izbora u lečenju psihotičnih ispoljavanja u demenciji je risperidon. Počinje se sa malim dozama od 0,25 do 0,5 mg koje se postepeno povećavaju do doze održavanja od 0,5 do 1 mg, izuzetno do 2 mg uz povećanje rizika od neželjenih dejstava. Ukoliko nema efekata uvodi se drugi antipsihotik. Iako spada u atipične antipsihotike ipak nije retka pojava jatrogenog parkinsonizma, naročito kod doza većih od 1 mg. Mogu da se jave i otoci nogu i pospanost. Kod osetljivih osoba, a naročito onih sa DLT, može da nastane i smrtni ishod usled malignog neuroleptičkog sindroma⁴⁰.

Olanzapin je drugi u ovoj grupi lekova i, takođe, uvodi se postepeno. Početna doza je 2,5 mg, a povećanje ide do doze od 5 do 10 mg dnevno. Ovaj lek ima ograničenja zbog povišenja nivoa glikemije sa opasnošću od dijabetesa i povećanja telesne težine. Takođe u većim dozama može da dovede i do nestabilnosti u hodu⁶.

Haloperidol je klasični neuroleptik koji se daje kod akutnih epizoda agitovane psihoze u početnim dozama od 0,25 do 0,5 mg i povećava do doza od 0,5 do 4 mg⁴. U teškim slučajevima početne doze su čak 5 do 10 mg, ali je neophodno brzo sniženje, kada se klinička slika poboljša. Čest je neuroleptički ekstrapiramidni sindrom, a kod DLT može da dovede i do smrtnog ishoda. Od novijih lekova dosta obećava aripiprazol

(u početku 2,5 do 5 mg dnevno, do najviše 15 mg dnevno) zbog nižih ekstrapiramidnih efekata i visoke efikasnosti⁶.

Klozapin se daje u početnoj dozi od 12,5 mg uveče, pa se postepeno po potrebi povećava do najviše 50 mg uveče ili podeljeno u dve doze. Klozapin ima mnoga neželjena dejstva kao što su agranulocitoza, sedacija, kognitivne posledice, ekstrapiramidni sindrom, uznemirenost, hipotenzija, kardiomiopacija i drugo³. Neophodno je često praćenje bolesnika i redovne kontrole krvne slike. Zbog niske učestalosti ekstrapiramidnih znakova može da se daje oprezno za demenciju kod Parkinsonove bolesti.

Antipsihotici su umereno efikasni kod demencija. Najznačajnije je ne kasniti sa primenom antipsihotika, odnosno pre nego što problem preraste u krizu i ne davati veće doze ovih lekova zbog mnogobrojnih neželjenih efekata.

Antipsihotik treba davati 4 do 7 dana da bi se utvrdila njegova neefikasnost, a svakako ne duže od 2 do 4 nedelje. Ukoliko se lek pokaže neefikasnim potrebno je primeniti drugi. U slučaju dobrog efekta ukidanje antipsihotika razmatra se posle najmanje tri meseca⁵².

U slučaju blažih smetnji mogu da se daju anksiolitici: buspiron ili benzodiazepini, uglavnom lorazepam (0,5 do 4 mg dnevno) ili oksazepam (početno 3 × 10 mg do najviše 4 × 15 mg/24 sata). Lekovi iz ove grupe izazivaju zavisnost, sedaciju, a nekada i paradoksalnu agitovanost, pa ih ne treba davati više od nekoliko nedelja.

Kod potrebe dužeg davanja neuroleptik može da se zameni nekim od: antiepileptika, serotoninergika ili inhibitorom holinesteraze. U te svrhe najčešće se daju preparati valproične kiseline (250–500 mg, maksimalno 1000 mg) ili karbamazepin (100–400 mg), oba triput dnevno ili kada se daje preparat sa produženim dejstvom dvaput dnevno ili samo uveče. Njihova efikasnost je kontroverzna⁵².

Neretko kao problem kod demencija javlja se depresija. Ona ne mora da se ispolji na uobičajeni način, već sa uznemirenošću i agresijom. Za lečenje se koriste lekovi iz grupe inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i/ili noradrenalina. Najčešće se primenjuju venlafaksin (75–150 mg), sertralin (50–150 mg) i escitalopram (5–15 mg) ili sedativni antidepressivi: mirtazapin (15–45 mg) i mianserin (30–90 mg)³.

Nesanica nije redak problem kod ovih bolesnika, kao i noćna uznemirenost i inverzija sna. Od hipnotika daju se zolpidem (5–10 mg uveče pred spavanje) i eszopiklon, 1 mg pred spavanje, eventualno 2 mg ukoliko manja doza nema efekta ili ukoliko je dužina sna nedovoljna. Takođe, daje se i zopiklon 3,75 ili 7,5 mg pred spavanje. Postoje i benzodiazepinski hipnotici ali oni mogu u nekim slučajevima da kompromituju disanje. Uvek treba voditi računa o neželjenim dejstvima svakog od ovih lekova pre njihovog davanja. Alternativa je davanje sedativnih antidepressiva (moguća je nesanica usled depresije) ili sedativa pred spavanje⁶.

Ostali terapijski aspekti demencija

Dementni bolesnici često imaju urinarnu inkontinenciju, pa se nekad primenjuje oksibutin koji, međutim, ima antiholinergička svojstva, pa može da pogorša kogniciju. On se daje u dozi od 2,5 do 5 mg dvaput dnevno⁵³.

Kod razvoja parkinsonizma daju se male doze levodope, ali uz rizik agitacije i halucinacija³.

Pojava bolova je česta, naročito zbog artritisa, spondiloze, osteoporozе, fraktura (često neprepoznatih) i drugih razloga. Bol pogoršava kognitivno i emocionalno stanje bolesnika. Najbezbedniji lek je paracetamol u dozi od najmanje 500 mg do maksimalno 4 grama dnevno. Lek se daje u četiri doze (na 6 sati). Teži bolovi zahtevaju energičniju analgeziju³.

Disfagija je česta, naročito u nekim neurodegenerativnim i vaskulnim demencijama. Ovakvi bolesnici su u opasnosti od aspiracije. Primenjuju se samo nefarmakološke mere³.

Nagla pogoršanja kod bolesnika sa sporoprogresivnom demencijom uvek su indikator neke interkurentne bolesti, najtipičnije infekcije urotrakta⁵². Kod bolesnika može se razviti slika bilo agitacije ili psihoze, bilo hipoaktivnog delirijuma. Mehanizam je preko inflamatornih citokina, povećanja provodljivosti krvnih sudova mozga, preko oksidativnog stresa, kao i drugih mehanizama. Takođe, potrebno je isključiti pneumoniju, cerebrovaskulni insult ili subduralni hematoma, čak i kada nema podataka o padu, opstipaciju, artritis, neprepoznate frakture i slično. Nekad se javljaju infarkt miokarda i embolija pluća, ali potencijalno i sve druge bolesti⁵².

Zaključak

Učestalost demencija je 5% u osoba preko 60 godina. Alchajmerova bolest, vaskulne demencije, demencija sa levijevim telima i frontotemporalne demencije čine 95% demencija. Etiološko lečenje za degenerativne i vaskulne de-

mencije ne postoji. Lekovi koji donekle poboljšavaju kogniciju i kvalitet života u AB, DLT, moguće i VaD su inhibitori holinesteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin) i memantin (antagonista glutamatergičkih receptora).

Nijedan novi lek nije neposredno pred kliničkom primenom. Ispituju se inhibitori beta- i gama sekretaza (flurbiprofen i drugi), sredstva za sprečavanje oligomerizacije i stvaranja fibrila amiloida beta (PBT2), inhibitori hiperfosforilacije tau (inhibitori kinaza, litijum i drugi), antiinflamatorna, neuroprotektivna i antioksidantna sredstva, pasivna imunizacija antitelima na amiloid beta i drugi. Mešovita dejstva imaju statini, inhibitori receptora za završne produkte uznapredovale glikozilacije i dimebon. Ispituje se etarcept, inhibitor faktora nekroze tumora. Među prirodnim molekulima koji nagoveštavaju pozitivne efekte su kurkumin i omega 3 masne kiseline.

Za VaD se koriste mnogi „vazoaktivni“ lekovi, ali bez dokazanog efekta. Efekti inhibitora holinesteraza i memantina se ispituju. U DLT dominantno mesto ima primena inhibitora holinesteraze. Primena neuroleptika može da ugrozi život bolesnika sa DLT. Ne postoji još ni jedan lek za FTD. Sva terapija je simptomatska.

Mnogo lekova može da pogorša demencije, naročito antiholinergici i lekovi sa antiholinergičkim dejstvom, kao i oni koji deluju preko receptora kateholamina (npr. cinarizin).

Izmenе ponašanja i emocija leče se primenom atipičnih neuroleptika, antidepresiva, sedativa, hipnotika, kao i karbamazepinom i valproatima koji su psihostabilizatori. Uvek je potrebno ispitivati i eventualno lečiti somatske uzroke naglog pogoršanja demencije.

L I T E R A T U R A

1. Pavlović D. Dementias, clinical diagnostics. 2nd ed. Belgrade: Kaligraf; 2008. (Serbian)
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni, L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–7.
3. Pavlović DM. Dementias. Neurological and psychological guide. 2nd ed. Belgrade: Kaligraf; 2009. (Serbian).
4. Burns A, Iliffe S. Dementia. *BMJ* 2009; 338: b75.
5. Salloway S, Correia S. Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(1): 49–58.
6. Taylor D, Paton C, Kapur S. The maudslay prescribing guidelines. 10th ed. London: Informa Healthcare, 2009.
7. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: S3–S10.
8. Grossberg GT. The current era of anti-dementia compounds. *Clinical Geriatrics* 2000; 8: 28–31.
9. Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, Chertkow H, Clarke B, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ* 2008; 179(10): 1019–26.
10. Pavlović DM, Pavlović AM, Žugjić S. Patogenesis of Alzheimer disease. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(11): 765–72.
11. van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT. Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(5): 428–37.
12. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(2): CD003120.
13. Andrade C, Radhakrishnan R. The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: An overview of recent research on experimental treatments. *Indian J Psychiatry* 2009; 51: 12–25.
14. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(3 Suppl): 271–6.
15. Dysken MW, Kirk LN, Kuskowski M. Changes in vitamin E prescribing for Alzheimer patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17(7): 621–4.
16. Roberts RO, Cha RH, Knopman DS, Petersen RC, Rocca WA. Postmenopausal estrogen therapy and Alzheimer disease: overall negative findings. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(3): 141–6.
17. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353–6.
18. Götz J, Itner LM, Schonrock N. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: prospects of a tailored therapy? *Med J Aust* 2006; 185(7): 381–4.
19. Geerts H. Drug evaluation: (R)-flurbiprofen-an enantiomer of flurbiprofen for the treatment of Alzheimer's disease. *IDrugs* 2007; 10(2): 121–33.
20. Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, Becerra L, Clark CM, Dean RA, et al. Phase 2 safety trial targeting amyloid beta produc-

- tion with a gammasecretase inhibitor in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1031–8.
21. Santa-Maria I, Hernández F, Del Rio J, Moreno FJ, Avila J. Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau. *Mol Neurodegener* 2007; 2: 17.
 22. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A-beta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 779–86.
 23. Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 23(1): CD005380.
 24. Robinson SR, Bishop GM, Lee HG, Münch G. Lessons from the AN 1792 Alzheimer vaccine: lest we forget. *Neurobiol Aging* 2004; 25(5): 609–15.
 25. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, Hampel H, Frölich L, Haag A, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10): 1472–4.
 26. Sparks DL, Kryscio RJ, Sabbagh MN, Connor DJ, Sparks LM, Liebsack C. Reduced risk of incident AD with elective statin use in a clinical trial cohort. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(4): 416–21.
 27. Pavlović DM, Pavlović AM. Dementias and diabetes mellitus. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136(3–4): 170–5. (Serbian)
 28. Salloway S, Mintzer J, Weiner MF, Cummings JL. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2008; 4: 65–79.
 29. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372(9634): 207–15.
 30. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitk KH, Swabb EA, Laughlin MA, et al. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(6): 483–93.
 31. Tobinick EL, Gross H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 2.
 32. Sevigny JJ, Ryan JM, van Dyck CH, Peng Y, Lines CR, Nessler ML, et al. Growth hormone secretagogue MK-677: no clinical effect on AD progression in a randomized trial. *Neurology* 2008; 71: 1702–8.
 33. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2006; 70(3): 801–5.
 34. Burgener SC, Buettner L, Coen Buckwalter K, Beattie E, Bossen AL, Fick DM, et al. Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease (AD). *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 18–21.
 35. Raachi M, Uberti D, Govoni S, Memo M, Lanni C, Vasto S, et al. Alzheimer's disease: new diagnostic and therapeutic tools. *Immun Ageing* 2008; 13: 5–7.
 36. Maczurek A, Hager K, Kenkies M, Sharman M, Martins R, Engel J, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(13–14): 1463–70.
 37. *Alzheimer Research Forum*. Drugs in clinical trials. [accessed 2009 January 6]. Available from: <http://www.alzforum.org/>
 38. Dwyer BE, Zacharski LR, Balestra DJ, Lerner AJ, Perry G, Zhu X, et al. Getting the iron out: phlebotomy for Alzheimer's disease? *Med Hypotheses* 2009; 72(5): 504–9.
 39. Miklosy J. Chronic inflammation and amyloidogenesis in Alzheimer's disease-role of Spirochetes. *J Alzheimers Dis* 2008; 13(4): 381–91.
 40. Burns A, O'Brien J. BAP Dementia Consensus group, British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006; 20(6): 732–55.
 41. Peng WN, Zhao H, Liu ZS, Wang S. Acupuncture for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD004987.
 42. Wong CL, Bansback N, Lee PE, Anis AH. Cost-effectiveness: cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia. *Can J Neurol Sci* 2009; 36(6): 735–9.
 43. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol* 2009; 118(1): 87–102.
 44. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Zidverc-Trajkovic J, Pavlovic DM, Jovanovic Z, Mijajlovic M, et al. Is there a difference in risk factors for single and multiple symptomatic lesions in small vessel disease? What is the difference between one and plenty--experience from 201 Serbian patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(4): 358–62.
 45. Sorrentino G, Migliaioco R, Bonavita V. Treatment of vascular dementia: the route of prevention. *Eur Neurol* 2008; 60(5): 217–23.
 46. Josephs KA. Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann Neurol* 2008; 64(1): 4–14.
 47. Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci* 2009; 24: 168–78.
 48. Clinical Trials. U.S. National Institutes of Health; 2009.
 49. Mangone CA, Herskovits E. Extrapyramidal and depressive side reactions with flunarizine and cinnarizine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(2): 288–9.
 50. Aronson JK. Meyler's side effects of cardiovascular drugs. Amsterdam: Elsevier; 2009.
 51. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on memory in aging. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 708–14.
 52. Meeks TW, Jeste DV. Beyond the black box: what is the role for antipsychotics in dementia? *Curr Psychiatr* 2008; 7(6): 50–65.
 53. Lackner TE, Wyman JF, McCarthy TC, Monigold M, Davey C. Randomized, placebo-controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 862–70.

Primljen 20. III 2009.
Revidiran 22. I 2010.
Prihvaćen 10. II 2010.



Tranzijentna lezija u splenijumu korpusa kalozuma i naglo ukidanje antiepileptičkih lekova: prikaz bolesnice sa fokalnom epilepsijom u prehirurškoj proceni

Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and a sudden antiepileptic drugs withdrawal: a case with focal epilepsy in presurgical evaluation

Aleksandar Ristić*, Slobodan Lavrnić†, Ljubica Zović*, Nikola Vojvodić*, Slavko Janković*, Fadilj Škrijelj‡, Marko Ercegovac*, Dragoslav Sokić*

Klinički centar Srbije,*Institut za neurologiju, †Centar za magnetnu rezonancu, Beograd, Srbija; ‡Univerzitet u Novom Pazaru, Novi Pazar, Srbija

Apstrakt

Uvod. Naglo ukidanje antiepileptičke terapije u pripremi za video-elektroencefalografiju (vEEG), predstavlja metodu za učestavanje epileptičkih napada zbog registrovanja i detaljne analize. Vrlo retka komplikacija tog postupka je pojava prolazne lezije u splenijumu korpusa kalozuma (SKK) registrovana na magnetnoj rezonanci (MRI) mozga. **Prikaz slučaja.** Prikazana je bolesnica sa farmakorezistentnom epilepsijom primljena u Institut za neurologiju Kliničkog centra Srbije avgusta 2008. godine radi vEEG monitoringa. U cilju izazivanja epileptičkih napada naglo je obustavljena antiepileptička terapija, a u petodnevnom vEEG monitoringu registrovana je epileptiformna interiktalna aktivnost, bez epileptičkih napada. Inicijalnim MRI pregledom tri dana posle vEEG monitoringa otkrivena je fokalna lezija SKK, hiperintenzna na T2 i FLAIR sekvencama, za koju je longitudinalnim radiološkim praćenjem (7 i 49 dana posle inicijalnog snimanja) pokazano da je tranzijentna, bez promene difuzionih koeficijenata. **Zaključak.** Lezije u SKK su reverzibilne, bezopasne i verovatno nastaju zbog naglog ukidanja antiepileptičkih lekova. Njihovo rano prepoznavanje čini dalja ekstenzivna neuroradiološka i klinička ispitivanja nepotrebnim.

Ključne reči:

epilepsija, parcijalna; antikonvulzivi; magnetna rezonanca, snimanje; elektroencefalografija; korpus kalozum; mozak, prolazna ishemija.

Abstract

Introduction. A sudden withdrawal of antiepileptic drugs gives higher rate of epileptic seizures in the settings of video electroencephalography (vEEG), monitoring that is a subject to further registration and analysis. A very rare complication of this method is transient lesion of the splenium of corpus callosum (SCC) detected with brain MRI. **Case report.** We presented a patient with a 5-year history of pharmacoresistant epilepsy admitted to the Institute of Neurology (August, 2008) for vEEG monitoring. Interictal epileptic discharges but none seizure were recorded after the sudden withdrawal of antiepileptic medications, during 5 days of vEEG monitoring. Initial brain MRI three days after vEEG monitoring revealed focal lesion in SCC, hyperintense on T2 and FLAIR sequence. A longitudinal radiological follow-up (7 and 49 days after initial acquisition) confirmed transient nature of the lesion without diffusion coefficient changes. **Conclusion.** SCC lesion, reversible and harmless, may occur after a sudden antiepileptic withdrawal. Its early detection makes further extensive neuroradiological and clinical examinations unnecessary.

Key words:

epilepsies, partial; anticonvulsants; magnetic resonance imaging; electroencephalography; corpus callosum; ischemic attack, transient.

Uvod

Kod oko 30% bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom hirurško uklanjanje epileptogene zone jedna je od potencijalnih terapijskih procedura čijom se primenom, kod dobro odabranih kandidata, postiže mogućnost pune remisije epileptičkih napada¹. Dugotrajni video-elektroencefalografski (vEEG)

monitoring, metoda simultanog snimanja kliničkog ispoljavanja epileptičkih napada i elektrofiziološkog obrasca koji ga prati, predstavlja „zlatni standard“ u prehirurškoj evaluaciji ovih bolesnika². Naglo ukidanje antiepileptičke terapije u okviru pripreme za vEEG monitoring uobičajena je metoda kojom se postiže učestavanje epileptičkih napada, što omogućuje njihovo registrovanje u dovoljnom broju tokom praćenja radi detaljne

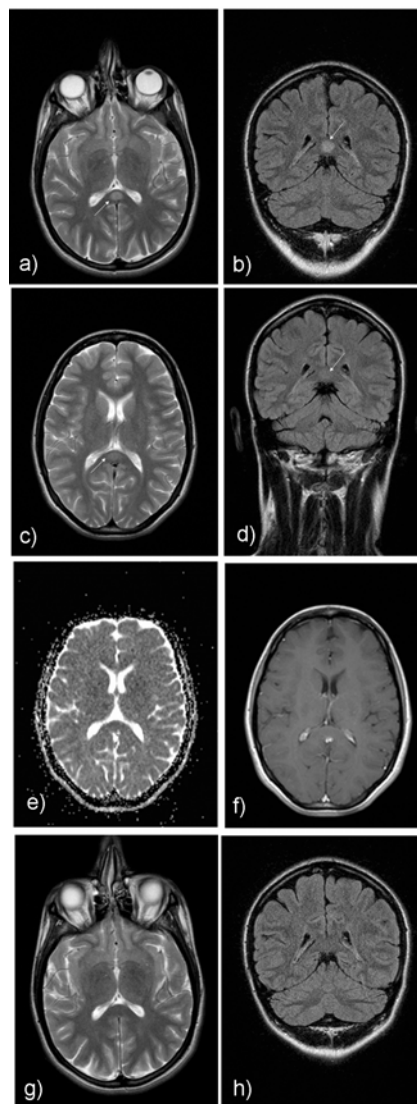
analize³. Jedna od mogućih komplikacija naglog pada koncentracije antiepileptičkog leka u plazmi je pojava prolazne lezije u splenijumu korpusa kalozuma na magnetnoj rezonanci (MRI) mozga koja se karakteriše hiperintenzitetom na T2 i FLAIR sekvencama i hipointenzitetom na prividnom difuzionom koeficijentu (*apparent diffusion coefficient* – ADC). Javljanje ove jatrogene izazvane promene na neurosnimanju je retko u okolnostima dugotrajne vEEG telemetrije (0,6%)⁴.

Prikazali smo bolesnicu sa farmakorezistentom epilepsijom kod koje je dokazana reverzibilna, asimptomatska lezija u splenijumu korpusa kalozuma nastala naglim smanjenjem doze karbamazepina tokom dugotrajnog vEEG monitoringa.

Prikaz bolesnika

U Institut za neurologiju Kliničkog centra Srbije, u avgustu 2008. godine, primljena je osamneastogodišnja bolesnica radi dugotrajnog vEEG monitoringa u cilju prehirurške evaluacije, koja je pet godina bolovala od farmakorezistentne fokalne epilepsije, sa kompleksnim parcijalnim napadima i retkim sekundarnim generalizovanim toničko-kloničkim napadima. Prvobitna radiološka obrada (magnetna rezonanca endokranijuma) urađena na samom početku bolesti, nije detektovala prisustvo epileptiformne lezije, niti drugu abnormalnost. Po prijemu utvrđeno je da su somatski i neurološki nalazi u potpunosti uredni, a vrednosti rutinskih biohemijskih laboratorijskih analiza u serumu (glikemija, ureja, kreatinin, transaminaze, bilirubin, ukupni proteini, albumini, natrijum, kalijum, magnezijum, kalcijum, gama-GT) bile su u referentnim granicama. Poslednjih šest meseci bolesnica je tretirana stabilnom dozom valproične kiseline (750 mg dnevno) i karbamazepina (800 mg dnevno) bez kliničkih znakova intoksikacije lekovima (koncentracije lekova u serumu nisu određivane). Antiepileptička terapija ocenjena je kao neefikasna zbog pojave probojnih napada uprkos dobroj komplijansi (poslednji napad bolesnica je imala mesec dana pre početka hospitalizacije u Institutu za neurologiju). U cilju izazivanja epileptičkih napada u toku dugotrajnog vEEG monitoringa, neposredno pre snimanja započeto je potpuno obustavljanje antiepileptičke terapije koje je završeno tokom dva dana. U ukupnom trajanju dugotrajnog vEEG monitoringa (5 dana kontinuiranog snimanja) sa pozicioniranjem elektroda po standardnom 10–20 sistemu, sa dodatnim elektrodama u prednjem temporalnom regionu (T1, T2), zabeležena je česta interiktalna epileptiformna aktivnost nad srednjim temporalnim regionom leve hemisfere. Epileptički napadi tokom dugotrajnog vEEG monitoringa nisu snimljeni, niti su zabeležena supklinička epileptička praznjenja. Sledećeg dana, po prestanku petodnevnog vEEG monitoringa, antiepileptička terapija u potpunosti je vraćena na identične doze, kao i pre monitoringa. Magnetna rezonanca endokranijuma po protokolu za fokalne epilepsije (pregled MRI sa multiplanarnim prikazom moždanog parenhima u T1w, debljina preseka 1 mm, T2w, debljina preseka 3,3 mm i FLAIR sekvencama, debljina preseka 3,3 mm) urađena je na aparatu 1,5 T (Siemens Erlangen, Germany) tri dana po okončanju dugotrajnog vEEG monitoringa. Inicijalnim MRI pregledom otkrivena je ovalna simetrična fokalna lezija splenijuma korpusa kalozuma bez perifokalnog edema i „mas“ efekta (hiperintenzna na T2 i FLAIR sekvencama) koja je po

svojim radiološkim karakteristikama mogla da odgovara demijelinizacionoj leziji ili hamartomu (slika 1a i b). Dan posle načinjene MRI endokranijuma ponovljene biohemijske vrednosti bile su u referentnim granicama. Na prvom kontrolnom snimku načinjenom sedam dana posle inicijalnog snimanja uočeno je da je opisana lezija značajno manjeg intenziteta signala što je govorilo u prilog regresije promene (slika 1c i d), a na dopunskoj MRI spektroskopiji registrovan je normalan metabolički profil, a DW snimanjem nisu dobijene vrednosti difuzionih koeficijenta koje bi ukazale na restriktivnu difuziju, niti se lezija prebojavala gadolinijskim kontrastom (slika 1e i f). Na poslednjem kontrolnom pregledu urađenom 49 dana posle inicijalnog, nisu detektovane zone alteracije signala u regiji splenijuma korpusa kalozuma (slika 1g i h). Serumske koncentracije karbamazepina i valproične kiseline nisu određivane.



Sl. 1— Longitudinalno praćenje magnetnom rezonancom endokranijuma kod bolesnice sa lezijom u splenijumu korpusa kalozuma kod koje su naglo ukinuti antiepileptički lekovi: strelica obeležava hiperintenznu leziju u splenijumu korpusa kalozuma na (a) T2 sekvenci u kasijalnom preseku i (b) FLAIR sekvenci u koronalnom preseku na inicijalnom snimanju. Na prvom kontrolnom snimku posle sedam dana strelica pokazuje izrazitu regresiju promene u istim presecima (c i d) koja nema restriktivnu difuziju na DW snimanje (e), niti se prebojava kontrastom (f). Kontrolni pregled posle 49 dana pokazuje punu regresiju lezije u prvobitno informativnim presecima (g i h).

Diskusija

Fokalna lezija u korpusu kalozumu nađena je u različitim kliničkim stanjima kakva su trauma, blagi encefalitis izazvani infekcijom rotavirusima, Marchiafava-Bignamijeva bolest, hemolitičko-uremijski sindrom sa blagom encefalopatijom i visinska bolest⁵⁻⁷. Do sada je u nekoliko publikovanih prikaza izveštavano o klinički „tihim“ lezijama u spleniju korpusa kalozuma kod bolesnika kod kojih su antiepileptički lekovi brzo obustavljeni u sklopu pripreme za v-EEG monitoring i nijedan slučaj sa stabilnim dozama leka⁴. Postoje različite hipoteze o nastanku ovog retkog stanja: citotoksični edem usled toksičnosti antiepileptičkih lekova⁸, promene u antiepileptičkoj terapiji⁹ ili posledica teških napada¹⁰.

Naša bolesnica nije imala kliničke znake avitaminoze. Takođe, nije imala ni epileptičke napade tokom vEEG monitoringa, niti je pojavi lezije u splenijumu prethodila njihova visoka učestalost, što opovrgava mogućnost da su teški napadi odgovorni za ovo stanje. Ovakvu tvrdnju podržalo je i istraživanje na 16 bolesnika sa reverzibilnom lezijom u splenijumu korpusa kalozuma u kome jedan bolesnik nije imao napade tokom vEEG nadgledanja¹¹ i u pojedinačnim prikazima slučajeva¹².

Kod naše bolesnice ukinute su stabilne doze valproične kiseline i karbamazepina istovremeno. U dosadašnjim istraživanjima na serijama bolesnika pokazano je da su reverzibilne lezije u splenijumu korpusa kalozuma uvek povezane sa ukidanjem karbamazepina, okskarbazepina, lamotrigina ili fenitoina (u različitim kombinacijama i dozama), ali i nekih drugih lekova kakvi su olanzapin, citalopram ili karboplatin^{4,11}. Gorenavedeni antiepileptički lekovi imaju inhibitorski uticaj na voltažno zavisne natrijumske kanale kao i olanzapin. Još početkom 70-tih godina prošlog veka pokazano je kako parenteralna (ali ne i peroralna) primena fenitoina antagonizuje antidiuretski sistem¹³. Kar-

bamazepin povećava antidiuretski efekat arginin-vazopresina, što posledično dovodi do smanjenja njegove koncentracije u sklopu adaptivnih mehanizama. U slučaju naglog pada koncentracije karbamazepina u serumu može doći do kratkotrajnog disekvilibriruma sa neadekvatnom antidiurezom, što može da dovode do edema na predilekcionom mestu⁴. Drugo moguće objašnjenje je da se hiponatrijemija koja se javlja pri terapiji karbamazepinom normalizuje previše brzo, što dovodi do osmotske mijelinolize¹¹. Ipak, anegdotalni izveštaji o reverzibilnoj leziji u splenijumu korpusa kalozuma prilikom naglog ukidanja lekova koji nemaju mehanizam delovanja blokadom natrijumskih kanala (levetiracetam) ostavljaju mogućnost i drugačije patogeneze ovog poremećaja¹⁴.

Kod naše bolesnice nije detektovana promena na DW snimanju sedam dana posle incijalnog snimanja uz jedva primetne promene na T2 i FLAIR sekvencama, što ovaj slučaj svrstava u najranije dokazanu reverzibilnost kod ove vrste lezije u dosadašnjim prikazima. Najverovatniji razlog izostanka znakova citotoksičnog edema (normalan nalaz na ADC) je skoro potpuna restitucija lezije u prvobitno stanje. U istraživanjima na grupama bolesnika kompletno povlačenje konstatovano je između pet i 50 nedelja¹¹.

Zaključak

Lezije u splenijumu korpusa kalozuma potpuno su reverzibilne, verovatno bezopasne i verovatno nastaju zbog naglog ukidanja antiepileptičkih lekova. Njihovo rano prepoznavanje elimiše potrebu za daljim ekstenzivnim neuro-radiološkim i kliničkim ispitivanjima.

Zahvalnost

Ovaj rad finansiran je u okviru projekta 145057-Đ Ministarstva za nauku Republike Srbije.

L I T E R A T U R A

1. *Jeba LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Lüders H.* Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain* 2007; 130: 574–84.
2. *Cascino GD.* Clinical indications and diagnostic yield of video-electroencephalographic monitoring in patients with seizures and spells. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1111–20.
3. *Marks DA, Katz A, Scheyer M, Spencer SS.* Clinical and electrographic effects of acute anticonvulsant withdrawal in epileptic patients. *Neurology* 1991; 41: 508–12.
4. *Nelles M, Bien CG, Kurthen M, von Falkenhausen M, Urbach H.* Transient splenium lesions in presurgical epilepsy patients: incidence and pathogenesis *Neuroradiology* 2006; 48: 443–8.
5. *Friese SA, Bitzler M, Freudenstein D, Voigt K, Küker W.* Classification of acquired lesions of the corpus callosum with MRI. *Neuroradiology* 2000; 42: 795–802.
6. *Ogura H, Takaoka M, Kisbi M, Kimoto M, Shimazumi T, Yoshioka T, et al.* Reversible MR findings of hemolytic uremic syndrome with mild encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998; 19(6): 1144–5.
7. *Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J.* High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: linical correlation and pathophysiology. *JAMA* 1998; 280(22): 1920–5.
8. *Kim SS, Chang KH, Kim ST, Sub DC, Cheon JE, Jeong SW, et al.* Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 125–9.
9. *Mirsattari SM, Lee DH, Jones MW, Blume WT.* Transient lesion in the splenium of the corpus callosum in an epileptic patient. *Neurology* 2003; 60: 1838–41.
10. *Cohen-Gadol AA, Britton JW, Jack CR, Friedman JA, Marsh WR.* Transient postictal magnetic resonance imaging abnormality of the corpus callosum in a patient with epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 714–7.

11. *Gürtler S, Ebner A, Tuxborn I, Ollech I, Poblmann-Eden B, Woermann FG.* Transient lesion in the splenium of the corpus callosum and antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 2005; 65: 1032–6.
12. *Prilipko O, Delavelle J, Lazeyras, Seeck M.* Reversible cytotoxic edema in splenium of the corpus callosum related to antiepileptic treatment: report of two cases and literature review. *Epilepsia* 2005; 46(10): 1633–6.
13. *Marshall P, Fichman MD, Charles R, Kleeman MD, John E, Bethune MD.* Inhibition of antidiuretic hormone secretion by diphenylhydantoin. *Arch Neurol* 1970; 22(1): 45–53.
14. *Okuda DT, Chung SS, Heiserman JE, Kerrigan JF, Treiman DM.* Focal lesions in the splenium of the corpus callosum following antiepileptic drug therapy modification. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 9): 77.

Primljen 17. II 2009.
Prihvaćen 08.04.2009.



Marsupijalizacija i enukleacija keratocističnog odontogenog tumora uz primenu Karnojevog rastvora

Marsupialization and enucleation of keratocystic odontogenic tumor with the use of Carnoy's solution

Goran Jovanović*, Nikola Burić*, Dragan Mihailović†, Miloš Tijanić*

Medicinski fakultet Niš, *Klinika za stomatologiju, Odeljenje za oralnu hirurgiju,

†Institut za patologiju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod. Keratocistični odontogeni tumori (KCOT) odnosno odontogene keratociste, agresivne su i ekspanzivne odontogene neoplazme sa velikim procentom recidiva (25–60%). Mali je broj publikacija o kombinaciji marsupijalizacije i enukleacije uz primenu Karnojevog rastvora u terapiji KCOT. **Prikaz bolesnika.** Kod bolesnice, stare 24 godine, u prvoj fazi urađena je marsupijalizacija KCOT, a u drugoj, posle šest meseci, enukleacija uz primenu Karnojevog rastvora. Izgubljeni senzibilitet donje usne uspostavio se posle tri meseca. Postoperativni defekt potpuno se ispunio posle sedam meseci. Ortodontomografski snimak posle godinu dana pokazao je prisustvo novostvorenog košanog tkiva, dok se posle 7 godina vidi potpuno očuvana novoformirana kost mandibule i rekanalizacija mandibularnog kanala. **Zaključak.** Smatramo da smo ovom metodom imali uspeha u lečenju KCOT, zbog odsustva recidiva posle sedam godina. Ipak, potrebno je i dalje periodično praćenje bolesnika zbog mogućih kasnih recidiva.

Ključne reči: odontogeni tumori; hirurgija, oralna, procedure; lečenje, ishod.

Abstract

Introduction. Keratocystic odontogenic tumors (KCOT) or odontogenic keratocysts are aggressive and expansive odontogenic neoplasms with high recurrence rate (25%–60%). There are a small number of publications about the combination of marsupialization and enucleation with the use of Carnoy's solution for the treatment of KCOT. **Case report.** In a female patient, aged 24, marsupialization KCOT was done in the first stage, and enucleation with the use of Carnoy's solution in the second stage, six months later. Lost sensibility of the lower lip was reestablished after three months. A postoperation defect was completely filled in seven months. One year later orthopantomographic x-ray showed the presence of a newly formed bone tissue, whereas in 7 years a completely preserved new mandibular bone and recanalisation of mandibular canal were observed. **Conclusion.** We consider that our method was successful in the treatment of KCOT, with no occurrence of recidives seven years later. However, it is necessary to follow the patient periodically because of a possible late recidive.

Key words: odontogenic tumors; surgery, oral; treatment outcome.

Uvod

Keratocistični odontogeni tumori (KCOT), poznati kao odontogene keratociste ili primordijalne ciste, agresivne su benigne odontogene neoplazme koje nastaju izolovano ili udruženo (4–5%) sa neovoidnim karcinomskim sindromom bazalnih ćelija^{1–5}. Zbog neoplastične osobenosti, 2005. godine Svetska zdravstvena organizacija (WHO) preinačila je termin „odontogena keratocista“ u „keratocistični odontogeni tumor“ i svrstala ga u tumorske procese⁶. Odlikuje ih vrlo agresivno kliničko ponašanje, ekspanzivan rast i veliki broj postoperativnih recidiva (25–60%) koji se nekada mogu desiti čak i posle 25 godina⁷.

Njihov nastanak vezan je za poremećaj embriološkog razvoja zuba na samom početku stvaranja tvrdog zubnog tkiva. Potiču od zubne gredice (*lamina dentalis*) ili njenih ostataka, tj. cistična pukotina se formira između spoljašnjeg i unutrašnjeg gleđnog epitela u stadijumu klice. Mogu da vode poreklo i od bazalnih ćelija oralnog epitela u kome se nalaze zaostale embrionalne ćelije. Makroskopski ih karakteriše tanak i paučinst cistični sakus i cistični sadržaj prljavožute boje. Histološka građa pokazuje veoma tanak fibrozni omotač obložen keratiniziranim pločastoslojevitim epitelom.

Keratocistični odontogeni tumori najčešće se javljaju između druge i treće decenije života, daleko su češći u mandibuli nego u maksili i obično su smešteni u angulusu man-

dibule u predelu donjeg umnjaka. Njihovo prisustvo u zadnjim partijama maksile i mogućnost penetriranja u endokranijum može biti opasno po život⁷.

Česti postoperativni recidivi posle cistektomije objašnjavaju se zaostajanjem delova ekstremno tankog cističnog sakusa koji se vrlo teško jasno indentifikuje i u celosti uklanja. Isto tako, česta je inkorporacija satelitskih ćelija u okolno koštano i meko tkivo⁸. Radi smanjenja broja postoperativnih recidiva primenjivani su različiti hirurški postupci koji su se sastojali u uklanjanju okolne mukoze, glačanju koštanih zidova cističnog kaviteta, resekciji susednih koštanih struktura, marsupijalizaciji, tretiranju cističnog epitela Karnojevim rastvorom, primeni tečnog azota u krioterapiji, kao i kombinovane metode^{1,9,10}. U literaturi ima veoma malo podataka o kombinovanoj metodi marsupijalizacije i enukleacije uz Karnojev rastvor.

Cilj rada bio je da se prikaže hirurško lečenje KCOT kombinovanom metodom marsupijalizacije i enukleacije uz intraoperativnu primenu Karnojevog rastvora.

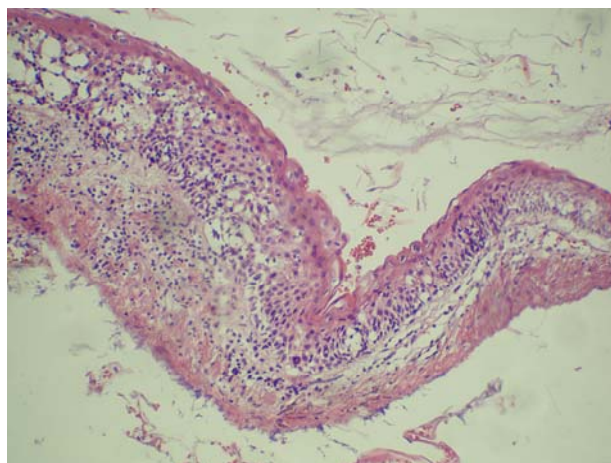
Prikaz bolesnika

Bolesnica, stara 24 godine, primljena je u Odeljenje za oralnu hirurgiju Klinike za stomatologiju Medicinskog fakulteta u Nišu 5.12.2001. godine sa otokom u predelu leve polovine donje vilice. U anamnezi navela je postojanje izvesne nelagodnosti i blagog svraba u predelu forniksa usne duplje između angulusa i ramusa mandibule. Drugih simptoma nije bilo. Kliničkim pregledom ustanovljena je anodoncija donjeg trećeg molara, elongacija kosti u predelu angulusa mandibule, primetan Dipitrenov fenomen i hiperemija sluzokože forniksa usne duplje u predelu promene. Aspiracijom je dobijen gust, prljavožuti sadržaj sa lezijama holesterolskih kristala koji su se izdvajali iz tečnosti. Na ortopantomografskom snimku uočeno je masivno rasvetljenje koje se pružalo od distalnog korena donjeg prvog molara, zahvatajući donji drugi molar sve do ramusa mandibule i od površine bezubog dela alveolarnog grebena do baze mandibule. Granice mandibularnog kanala potpuno su se gubile (slika 1). Biopsija le-



Sl. 1 – Unilokularni prikaz keratocističnog odontogenog tumora (KCOT) korpusa mandibule sa projekcijom korenova 36 i 37.

zije ukazala je na prisutan KCOT sa oskudnim zapaljenjskim infiltratom u okolini (slika 2).



Sl. 2 – Zid ciste obložen pločasto slojevitim epitelom sa naboranom parakeratotičnom površinom i prominirajućim bazalnim slojem ćelija (Hematoxylin-eosin ×100)

Operacija je urađena u dve faze. Prva faza odnosila se na marsupijalizaciju KCOT. Na taj način izvršena je redukcija zapremine KCOT, smanjenje inflamacije i sekundarna dekompresija. Operacija je izvedena u lokalnoj sprovodnoj anesteziji 2% rastvorom lidokaina sa adrenalinom u količini od 8 mL. Uklonjen je pokrivački deo mukoperiostalnog režnja zajedno sa kosti i izvršeno pražnjenje KCOT. Preostali deo obodne ekscizije ušiven je pojedinačnim šavovima. Stvoreni defekt ispunjen je jodoform gazom. Postopeartivno je narednih pet dana intramuskularno ordiniran prokain-benzil penicilin 1600000 ij/24 h. Sedmog dana skinuti su konci. Desetog dana zamenjeno je pakovanje jodoform gaze znatno mekšim, uz prethodnu toaletu rane. U narednom periodu jodoform gaza je redovno menjana na sedam do deset dana.

Druga faza izvedena je posle šest meseci i predstavljala je enukleaciju KCOT otvorenim metodom uz primenu Karnojevog rastvora. Posle preoperativne pripreme, takođe u lokalnoj sprovodnoj anesteziji 2% rastvorom lidokaina sa adrenalinom u količini od 8 mL, pristupilo se operativnom zahvatu. Prvo je izvršena ekstrakcija donjeg levog prvog i drugog molara zbog bliskog odnosa sa KCOT. Zatim je obodno budućom granicom defekta, nešto šire, formiran hirurški rez koji je omogućio kasnije odvajanje dela epitelnog tkiva zajedno sa cističnim sakusom od okolnog koštanog tkiva. Na dnu lezije identifikovan je potisnut neurovaskularni snop mandibularnog kanala. Defekt je ispran fiziološkim rastvorom, a zatim je pažljivo u lumen KCOT plasiran tupfer sterilne gaze natopljen Karnojevim rastvorom (apsolutni alkohol 6 mL, hloroform 3 mL, ledena sirćetna kiselina 1 mL i ferihlorid 1 g). Posle 5 minuta gaza je uklonjena i defekt je ponovo ispran fiziološkim rastvorom. Cistični zid postao je vidljiv, tamnomrke boje, skvrčen i bez paučinastog izgleda. Izvršena je njego-va enukleacija u celosti sve do granice obodnog reza pri čemu je posebno vođeno računa o neurovaskularnom snopu. Za-

tim je ponovljen postupak plasiranja gaze sa Karnojevim rastvorom, takođe, u periodu od 5 minuta sa ciljem neutralizacije satelitskih ćelija KCOT zaostalih u okolnom koštano tkivu nakon enukleacije. Posle ponovnog ispiranja fiziološkim rastvorom izvršena je tamponada defekta jodoform-vazelinskom gazom. Bolesnica je stacionirana i postoperativno su ordinirani intramuskularno klindamicin 600 mg/12 h i deksametazon 4 mg/12 h u narednih 5 dana, s tim

pantomografski snimak, načinjen posle godinu dana, pokazao je prisustvo novostvorenog koštanog tkiva koje je velikim delom kalcifikovalo i ispunjavalo defekt (slika 3). Bolesnica je jednom godišnje pregledana, u narednih sedam godina. Nisu registrovane nikakve patološke promene. Na ortopantomografskom snimku posle 7 godina videla se potpuno očuvana formirana koštana struktura mandibule i rekanalizacija mandibularnog kanala (slika 4).



Sl. 3 – Koštana regeneracija godinu dana posle operacije



Sl. 4 – Potpuna koštana regeneracija sa rekanalizacijom mandibularnog kanala, 7 godina posle operacije

što je učestalost primene deksametazona već drugog dana smanjena na jednom dnevno, da bi trećeg dana lek bio potpuno ukinut. Postoperativni tok protekao je uredno uz minimalni postoperativni edem. Bolesnica je osećala paresteziju donje usne sa iste strane, što se i očekivalo s obzirom na ležanje neurovaskularni snop. Otpuštena je petog dana uz peroralnu terapiju amoksicilinom 0,5 g/6 h i vitaminom B6 0,5 g/3 × 1. Operativni defekt tri puta je ispiran na 7–10 dana kada je vršena zamena jodoform gaze da bi posle toga bila urađena opturator proteza.

Senzibilitet donje usne polako se uspostavljao, tako da bolesnica nije imala nikakvih tegoba posle tri meseca. Postoperativni defekt potpuno se ispunio posle 7 meseci. Orto-

Diskusija

Keratocistični odontogeni tumor lokalizovan u zadnjim partijama mandibule stvara dijagnostičku nedoumicu u pogledu porekla i karaktera lezije. Na rendgen snimku u lumen KCOT nema zuba jer je nastao u periodu razvoja zubne klice. Međutim, često se u lumen može naći neiznikli zub tako da KCOT u potpunosti liči na folikularnu cistu. Ovo se dešava naknadnom erupcijom impaktiranog zuba u lumen KCOT. Zbog moguće greške u dijagnostici i kasnijeg neadekvatnog hirurškog tretmana biopsija većih cističnih lezija predela angulusa mandibule mora biti imperativ bez obzira da li se u njoj nalazi ili ne nalazi impaktirani zub. Osim toga,

biopsijom uvek treba isključiti postojanje monocističnog ameloblastoma i primarnog intraosealnog karcinoma, retkog tumora koji svoj razvoj započinje upravo iz epitelnog tkiva već postojećeg KCOT¹¹⁻¹³.

Za ekstrakciju zuba u predelu KCOT odlučili smo se zbog opasnosti od recidiva što kao mogućnost navode i drugi autori¹⁴. Isto tako, u literaturi često se ističe značaj ekscizije mukoperiosta na leziji, a tamo gde je došlo do kortikalne perforacije ona je neminovna, što smo i mi učinili u aktu marsupijalizacije^{7,14}. Ekscizijom mukoperiosta eliminišu se satelitske ćelije koje su infiltrirale susedno meko tkivo.

Radikalnim pristupom, tj. parcijalnom i totalnom resekcijom sa uklanjanjem okolnog tkiva, postiže se najmanji broj postoperativnih recidiva. Neki autori u svojim istraživanjima navode potpuno odsustvo recidiva posle ovakvih operativnih zahvata¹⁴⁻¹⁶. Međutim, radikalni pristup ostavlja veliki morbiditet operisane regije i zahteva kasniju rekonstrukciju što nije uvek moguće izvesti s obzirom na same uslove rada i sposobnost hirurga. Posle resekcije velikih KCOT često su indikovane rekonstrukcije defekata koštanim graftovima^{17,18}. Jedna velika studija pokazuje da bi radikalne hirurške tehnike, s obzirom na morbiditet, trebalo da budu rezervisane samo za multiple recidivantne forme¹⁵. Zbog toga, u ranijem periodu pojedini autori nisu bili zagovornici radikalnih hirurških metoda u tretmanu KCOT i prioritet su davali konzervativnim tehnikama marsupijalizacije i enukleacije¹⁹. Posle radikalne operacije enukleacija sa perifernom osteotomijom uz primenu Karnojevog rastvora daje najmanji broj recidiva. Morgan i sar.²⁰ naveli su potpuno odsustvo recidiva kod 13 bolesnika sa perifernom osteotomijom uz upotrebu Karnojevog rastvora, u odnosu na 18,2% recidiva sa perifernom osteotomijom bez Karnojevog rastvora²⁰. E nukleacija sa Karnojevim rastvorom, takođe, ukazuje na moguće recidive, Zhao i sar. 2002. – 6,7%¹⁵, Stoeling 2002. – 11%⁷, dok su Morgan i sar.²⁰ 2005. opisali jedan recidiv od dva operisana bolesnika²⁰. E nukleacija bez Karnojevog rastvora daje najveći broj postoperativnih recidiva, Zhao i sar. 2002. – 17,79%¹⁵, Morgan i sar. 2005. – 54,5%²⁰. Opisane su i kombinovane hirurške tehnike marsupijalizacije i enukleacije¹⁷, kao i dekompresije sa polietilenskim cevčicama i enukleacije^{16,21}. Metoda dekompresije izaziva smanjenje inflamacije i redukciju zapremine cističnog sakusa i može imati efekta kod manjeg broja postoperativnih recidiva.

Kolokythas i sar.¹⁶ 2007. registrovali su 18,18% recidiva kombinovanim metodom dekompresije i enukleacije. Osim toga, vrlo često ova metoda prouzrokuje zadebljanje cističnog zida i smanjuje njegovu adhezivnost za okolne koštane strukture što olakšava kasniju enukleaciju²².

U ovom radu opisana je bolesnica kod koje smo primenili metodu marsupijalizacije KCOT u kombinaciji sa otvorenim metodom enukleacije uz primenu Karnojevog rastvora

da bi smanjili mogućnost za postoperativni recidiv, kao i da bi smanjili radikalitet hirurškog zahvata. Manji radikalitet znači smanjen morbiditet operisane regije i odsustvo potrebe za graftovanjem i ubacivanjem aloplastičnih materijala.

Marsupijalizacijom, tj. uklanjanjem prekrivajuće sluzokože ispunili smo dva cilja: otklanjanje satelitskih ćelija koje se nalaze u sluzokoži i sekundarnu dekompresiju koja dovodi do smanjenja volumena KCOT. Smatramo da je metoda marsupijalizacije povoljnija od metode dekompresije sa polietilenskim cevčicama zbog toga što se marsupijalizacijom pored pražnjenja ciste ekscidira i mukoperiostalno tkivo na leziji u kome se često nalaze satelitske ćelije koje su odgovorne za nastanak recidiva¹⁰. Ostaci upravo tih satelitskih ćelija doveli su do recidiva kod bolesnika koji su praćeni u periodu od 10 do 21 godine postoperativno i kod kojih su kasnije urađene višestruke operacije, od kiretaže do hemiresekcije mandibule²³.

Enukleacijom sa Karnojevim rastvorom, takođe, ispunili smo dva cilja: potpuno uklanjanje cističnog sakusa i eliminaciju satelitskih ćelija koje se nalaze u okolnom koštano tkivu. Stav većine autora je da metoda sa Karnojevim rastvorom značajno smanjuje broj postoperativnih recidiva^{7,8,15,20,24}. Karnojev rastvor izaziva brzu hemijsku nekrozu i fiksaciju cističnog zida tako da ga je daleko lakše ukloniti, ima hemostatski efekat i vrši eliminaciju zaostalih satelitskih ćelija u okolnim strukturama. Ukoliko se primenjuje u vremenskom periodu od 3 minuta neškodljiv je za susedno meko i koštano tkivo. Ovom prilikom tkivo smo tretirali 5 minuta zbog opreznosti i povećanja efekta Karnojevog rastvora na satelitske ćelije. Verovatno zbog toga, javile su se parestezije u inervacionom delu, ali su bile prolaznog karaktera.

Najnovija istraživanja iz ove oblasti pokazuju da marsupijelizacija može, ali ne mora, promeniti PTCH1, tj. izoformne varijante koje predstavljaju proteinske kodove za nastanak i rast KCOT²⁵. Tek će buduća istraživanja pokazati da li se jednim ovakvim kombinovanim pristupom sa Karnojevim rastvorom u lečenju KCOT mogu još više smanjiti i eliminisati postoperativni recidivi, kao i indikacije za parcijalnu i totalnu resekciju mandibule.

Zaključak

S obzirom na to da se najveći broj postoperativnih recidiva javlja u vremenskom periodu od tri godine posle operativnog zahvata, smatramo da smo ovom metodom imali uspeha u lečenju jer se recidiv nije javio posle sedam godina. Međutim, kako su recidivi opisivani i posle 25 godina ovaj, a i buduće rezultate, moramo prihvatiti s rezervom zbog velike sklonosti KCOT ka postoperativnom recidivanju.

L I T E R A T U R A

1. *Binali Ç, Özkan M, Ümit Z, Mustafa G, Nesrin G.* Keratocystic odontogenic tumor invading the right maxillary sinus: a case report. *J of Oral Science* 2008; 50(3): 345–9.
2. *Lo Muzio L, Staibano S, Pannone G, Bucci P, Nocini PF, Bucci E, et al.* Expression of cell cycle and apoptosis-related proteins in sporadic odontogenic keratocysts and odontogenic keratocysts

- associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Dent Res* 1999; 78(7): 1345–53.
3. *Barreto DC, Gomez RS, Bale AE, Boson WL, De Marco L.* PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts. *J Dent Res* 2000; 79(6): 1418–22.
 4. *Sun LS, Li XF, Li TJ.* PTCH1 and SMO gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. *J Dent Res* 2008; 87(6): 575–9.
 5. *Cavalcante RB, Pereira KM, Nonaka CF, Nogueira RL, de Souza LB.* Immunohistochemical expression of MMPs 1, 7, and 26 in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(1): 99–105.
 6. *Philipsen HP.* Keratocystic odontogenic tumour. In: *Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D*, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors.* Lyon: IARC Press; 2005. p. 306–7.
 7. *Stoelting PJ.* Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(4): 461–2.
 8. *Voorsmit RACA.* The incredible keratocyst: a new approach to treatment. *Dtsch Zahnärztl Z* 1985; 40: 641–4.
 9. *Schmidt BL, Pogrel MA.* The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(7): 720–7.
 10. *Schultz CB, Pajarola GF, Grätz KW.* Therapy and course of recurrent odontogenic keratocyst: a case report. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2005; 115(6): 554–65.
 11. *Dayal PK, Rawal YB.* Primary intraosseous carcinoma of the jaws originating in odontogenic cysts. *Indian J Cancer* 1997; 34(1): 6–11.
 12. *Aboul-bosn Centenero S, Mari-Roig A, Piulachs-Clapera P, Juárez-Escalona I, Monner-Diéguez A, Díaz-Carandell A*, et al. Primary intraosseous carcinoma and odontogenic cyst. Three new cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(1): 61–5.
 13. *González-García R, Sastre-Pérez J, Nam-Cha SH, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Naval-Gías L.* Primary intraosseous carcinomas of the jaws arising within an odontogenic cyst, ameloblastoma, and de novo: report of new cases with reconstruction considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(2): 29–33.
 14. *Bataineh AB, al Qudab M.* Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(1): 42–7.
 15. *Zhao YF, Wei JX, Wang SP.* Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(2): 151–6.
 16. *Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A, Ord RA.* Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(4): 640–4.
 17. *Tolstunov L, Treasure T.* Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5): 1025–36.
 18. *Thyne GM, Hunter KM.* Primary reconstruction of the mandible with iliac bone and titanium implants following resection of a recurrent odontogenic keratocyst. *N Z Dent J* 1994; 90(400): 56–9.
 19. *Eyre J, Zakrzewska JM.* The conservative management of large odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23(3): 195–203.
 20. *Morgan TA, Burton CC, Qian F.* A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(5): 635–9.
 21. *Young-Soo J, Sang-Hwy L, Hyung-Sik P.* Decompression of large odontogenic keratocysts of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(5): 267–71.
 22. *Brondum N, Jensen VJ.* Recurrence of keratocyst and decompression treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1991; 72: 265–9.
 23. *Boyne JP, Hou D, Moretta C, Pritchard T.* The multifocal nature of odontogenic keratocysts. *CDA Journal* 2005; 33(12): 961–5.
 24. *Petrović V, Gavrić M.* Cysts of mandible, face and neck. Belgrade: Science; 1994. p. 111–20. (Serbian)
 25. *Dinić MG, Borges ER, Guimarães AL, Moreira PR, Brito JA, Gomez MV*, et al. PTCH1 isoforms in odontogenic keratocysts. *Oral Oncol* 2009; 45(3): 291–5.

Primljen 17. II 2009.
Revidiran 23. X 2010.
Prihvaćen 30. XI.2010.



ERRATUM

Petar Svorcan, Tamara Alimpijević, Slavica Ušaj, Danijela Bojić, Marjana Protić, Jelena Djordjević, Dušica Vrinić, Miodrag Krstić, Branka Dapčević

Neuroendocrine gastric carcinoma in a young patient

Vojnosanit Pregl 2010; 67(4): 332–5.

Erratum in: Vojnosanit Pregl 2010; 67(5): 436.

Petar Svorcan, Tamara Alempijević, Slavica Ušaj, Danijela Bojić, Marjana Protić, Jelena Djordjević, Dušica Vrinić, Miodrag Krstić, Branka Dapčević

Neuroendocrine gastric carcinoma in a young patient

PRIKAZ KNJIGE



Sašo Rafajlovski

TUMORI SRCA

Recenzenti

Vladimir Kanjuh

Vujadin Tatić

Momčilo Krgović

Nedo Nunić

Urednik

Elizabeta Ristanović

Izdavač

Vojnomedicinska akademija,

Beograd

2010.



Naslovna strana: globozni miksom leve pretkomore koji je imitirao reumatsku mitralnu stenozu, dobijena ljubaznošću akademika Vladimira Kanjuha

Knjiga sadrži 296 stranica teksta, 135 tabela, 237 crno-belih i slika u boji, pet grafikona i 598 referenci, i obuhvata široki vremenski raspon od 1822–2008. Podeljena je na sledeća poglavlja: Predgovor, Recenzija, Benigni tumori srca, Primarni maligni tumori srca, Tumori perikarda, Tumori velikih krvnih sudova srca, Sekundarni tumori srca, Tumori srca u dece, Dijagnoza tumora srca, Diferencijalna dijagnoza tumora srca, Lečenje tumora srca, Prevencija tumora srca, *Summary*, Literatura, Indeks pojmova i Biografija autora.

Istorijski, karcinom kao strano tkivo opisao je Hipokrat u IV veku pre n.e, a kancerom ga je nazvao Galen u II veku pre n.e. Kasnije, u srednjem veku (Colombo, 1559), a zatim godina 1700, 1762 i 1783, postmortalno detaljnije su opisani tumori srca. Prvi podatak o zaživotnom prepoznavanju tumora srca potiče iz 1913. godine, a njegovo prvo hirurško odstranjivanje (miksoma) izvršio je Craford 1956. godine. Od tada pa do danas, i u svetu i u našoj zemlji izvršen je niz uspešnih hirurških zahvata radi odstranjenja tumora srca, u prvom redu benignih.

Podela. Prema tipu tumori srca dele se na benigne i maligne, a prema poreklu na primarne i sekundarne. Ova podela je uslovna, jer je srce prema volumenu mali, ali značaj-

jan, visokospecijalizovani organ, pa i benigni tumori zbog svoje lokalizacije mogu da budu jednako opasni kao i maligni.

Učestalost. Pojava primarnih tumora srca veoma je retka i iznosi oko 0,02%, sa najčešćim rasponom od 0,01–0,33%. Raspon zavisi i od veličine grupe obdukciranih. Tako, npr, jedna od analiza bila je bazirana na 46,072 obdukciona nalaza. Učestalost sekundarnih tumora srca kod odraslih je oko 100 puta veća od primarnih, a kod dece oko 30–40 puta. U srčane strukture najčešće metastaziraju karcinomi pluća, limfomi, karcinom dojke i karcinom jednjaka. Primarni maligni tumori srca veoma su retki i spadaju u najređe tumore u ljudskom organizmu.

Lokalizacija i vrsta tumora. Tumori se mogu javiti na svim strukturama srca. Od benignih najčešće se javljaju miksom, a zatim rabdomiomi, papilomi, fibromi i lipomi, a od malignih miksosarkomi, rabdomiosarkomi, karcinomi, fibrosarkomi i liposarkomi.

Klinička slika. Klinička slika tumora ispoljava se u zavisnosti od njegove lokalizacije. Prvo se javljaju lokalne reakcije, odnosno one od strane srca (aritmije, promene u EKG-u, kompletni ili nekompletni blok, srčana insuficijencija,

tamponada i bol u grudima), a zatim opšta slabost, brzo zamaranje i kaheksija.

Dijagnoza. Ne postoje specifične metode u dijagnostici tumora srca, pa su tako, npr, EKG poremećaji nespecifični. Kod metastaza malignih oboljenja najčešće dominiraju znaci i simptomi primarnog tumora i ekspanzije njegovih metastaza, što se, svakako, ispoljava i na funkciju srca. Zato se dijagnozi tumora srca pristupa na osnovu kliničke slike, odnosno opšteg stanja bolesnika, radiografije, ehokardiografije, CT (uključujući i multislajсну varijantu), MR, kateterizacije srca, biopsije, imunohistohemijskih nalaza i primene radionuklida.

Diferencijalna dijagnoza. U diferencijalnoj dijagnostici najvažnije je razlučiti benigne od malignih oboljenja. Perikardijalna efuzija može biti povezana i sa malignim alteracijama, a intramuralne metastaze sa akutnim infarktom miokarda. Bolje sagledavanje miksoma postiže se dvodimenzionalnom i transezofagealnom ehokardiografijom, a „skrivene“ tumorske promene u srcu otkrivaju se dvodimenzionalnom ehokardiografijom. U slučaju pojave tromba u levoj pretkornici, najefikasnija je transezofagealna ehokardiografija.

Prognoza. Prognoza kod nelečenih tumora srca uglavnom je infaustna. Oni se ne leče iz jednostavnog razloga što se na njih retko misli, pa se stoga zaživotno i ne prepoznaju.

Terapija. Terapija benignih tumora je hirurška. Međutim, sa tom vrstom terapije ne treba započeti odmah. Naime, kod nedovoljnog poznavanja svih karakteristika tumora, šteta od hirurškog zahvata može biti veća nego bez takve intervencije. U svakom slučaju, ta vrsta terapije je u najvećem broju slučajeva spasonosna. Kod malignih tumora srca terapija je trojaka: hirurška, zračna i medikamentozna. Da li će se primeniti jedna, dve ili sve tri vrste terapije, zavise od lokalizacije i veličine tumora, a u svakom slučaju i od njegove operabilnosti u momentu postavljanja dijagnoze. Radioterapija je efikasna onoliko koliko je primarni tumor osetljiv na nju, s tim što je njena primena u slučaju tumora srca komplikovanija. Efikasnost hemioterapije, takođe, zavisi od osetljivosti primarnog tumora, jer se kod sekundarnog (metastatskog) tumora srca radi o istom ćelijskom tipu malignoma. Primenjuje se po principu Protokola. Ona je tu čak nešto i manje efikasna od njene primene kod primarnog tumora, jer su najefikasniji citostatici istovremeno i kardiotoksični. U svakom slučaju, uz primenu opštih mera pojačanja odbrambenih sposobnosti organizma, navedena trojna terapija je najviše što se danas može preduzeti, premda je još uvek daleko od željenih rezultata.

Prevenција. Metode prevencije posledica tumora srca identične su metodama prevencije malignoma drugih lokalizacija. Prema autoru, najbolja prevencija je rano otkrivanje tumora. Do toga još uvek ne dolazi tako efikasno, jer se kliničari, pa i kardiolozi, retko sreću sa tumorima srca, tako da obično propuštaju usmerenost ispitivanja u tom pravcu.

Summary. Sažetak na engleskom jeziku dat je na 8 stranica i 9 tabela. U potpunosti odražava strukturu knjige i čitalac može celovito da sagleda kliničke probleme tumora srca.

Indeks. Indeks pojmova dat je na 12 stranica i u skladu je sa svetskim tendencijama da svaku uspešnu knjigu, što ova svakako jeste, krasi i dobar indeks. On na brz i jednostavan način omogućuje čitaocu da lako nađe materiju koja ga interesuje.

Knjiga je pisana veoma stručno, jasno i lako čitljivim stilom. Tako nešto mogu da napišu samo autori koji imaju veliko kliničko iskustvo i izvanredno poznavanje svetske literature u ovom domenu. U tom sklopu dovoljno je samo podsetiti da je citirano 598 podataka iz literature, od kojih se impozantan broj odnosi i na domaće autore, uključujući i autora ove knjige.

Stručna i naučna vrednost knjige. Knjiga ima stručnu i naučnu vrednost. U stručnom pogledu, data su sva poglavlja koja kliničarima omogućuju efikasan rad u oblasti tumora srca: patogeneza, epidemiologija, klinička slika, dijagnoza (klinička, instrumentalna i laboratorijska), diferencijalna dijagnoza, prognoza, terapija i prevencija. Pored toga, bogate ilustracije u vidu tabela, slika i grafikona, uz prateći tekst, omogućuju kliničaru da se i sam uputi na razmišljanje i proveru da li se možda i kod nekog od njegovih bolesnika ne radi i o mogućem tumoru srca. Knjiga je aktuelna i za širi krug medicinskih stručnjaka koji redovno prate zbivanja u domaćoj i svetskoj medicini.

U naučnom pogledu, knjiga predstavlja značajan doprinos poznavanju tumora srca. Naučni doprinos sastoji se u tome što je autor, zahvaljujući velikom kliničkom iskustvu u kardiologiji i stalnom praćenju svetskih dostignuća, izneo i konkretne stavove o problemima o kojima su mišljenja u svetu protivurečna. Veštim izborom i korištenjem dobro fundiranih kliničkih, instrumentalnih i laboratorijskih studija, uključujući i patohistologiju, a naročito onih u poslednjih pola veka, autor je tačno formulisao stavove o tumorima srca koji bi trebalo danas da važe. I obratno, argumentovano i kritički je odbacio one stavove za koje smatra da u današnje vreme više nisu održivi. U stvari, oba ta elementa zajedno daju prepoznatljivu naučnu osnovu knjizi, pa i međunarodnu dimenziju.

Knjigom Tumori srca, autor je značajno doprineo ne samo svom ličnom ugledu, već i ugledu klinike iz koje potiče, VMA u celini, a i našoj zemlji, u kojoj se jedna takva jedinstvena knjiga pojavila.

Autor ovog prikaza posle pažljivog čitanja knjige ima utisak da će i sam njen naslov pobuditi mnoge kliničare da ubuduće mnogo češće razmišljaju i usmeravaju svoja ispitivanja kod kardioloških bolesnika i na moguće prisustvo tumora. To, zbog retkosti pojave oboljenja, kako se u knjizi više puta ističe, do danas nije bio slučaj. Ako se i samo to desi, umnogome će da opravda veliki trud autora, a svakako da bude od velike koristi i za bolesnike. To su i razlozi što jedna ovakva knjiga zaslužuje što veći publicitet, koji započinje upravo preko Vojnosanitetskog pregleda, u kome je objavljen i niz radova iz oblasti tumora srca.

Bogdan Bošković

UPUTSTVO AUTORIMA

Vojnosanitetski pregled (VSP) objavljuje radove koji ranije nisu nigde publikovani, niti predati za publikovanje redosledom koji određuje uređivački odbor. Uz rad, na posebnom listu, treba dostaviti: izjavu da rad do sada nije (ili je delimično) objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu; potpise svih koautora; ime, tačnu adresu, brojeve telefona (fiksne, mobilne, faks), *e-mail* adresu, kao i kopiju dokaza o pretplati na časopis za sve autore (i koautore). Za objavljene radove VSP zadržava autorsko pravo.

Radove slati na adresu: Vojnosanitetski pregled Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Crnotravska 17, 11040 Beograd.

U VSP-u se objavljuju **uvodnici**, **originalni članci**, **prethodna ili kratka saopštenja**, revijski radovi tipa **opšteg pregleda**, **aktuelne teme** ili **metaanalize**, **kazuistika**, članci iz **istorije medicine**, lični stavovi, naručeni komentari, pisma uredništvu, izveštaji sa naučnih i stručnih skupova, prikazi knjiga, referati iz naučne i stručne literature i drugi prilozi.

Radove tipa opšteg pregleda Uredništvo će prihvatiti samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 autocitata potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

Radovi se objavljuju na srpskom ili engleskom jeziku sa apstraktima na srpskom i engleskom, za radove tipa originalnih članaka, prethodnih ili kratkih saopštenja, metaanalize i kazuistike. Odabrani članci objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa apstraktom na srpskom.

Rukopis se piše pomoću IBM-PC kompatibilnog računara, sa proredom 1,5. Štampa se na laserskom ili nekom drugom visokokvalitetnom štampaču, uredno i bez ispravki, na čistoj beloj hartiji formata A4, sa levom marginom od 4 cm. Koristiti font veličine 12, a načelno izbegavati upotrebu **bold** i *italic* slova, koja su rezervisana za podnaslove. Originalni članci, opšti pregledi i metaanalize ne smeju prelaziti 16 stranica (sa prilogima); aktuelne teme – osam, kazuistika – šest, prethodna saopštenja – pet, a pisma uredniku, izveštaji sa skupova i prikazi knjiga – dve stranice.

U celom radu obavezno je korišćenje međunarodnog sistema mera (SI) i standardnih međunarodno prihvaćenih termina.

Radove (tekst i grafičke priloge) treba slati na disketi i štampane u tri primerka (original i dve kopije). Autori konačnu verziju rukopisa i priloga prihvaćenih za publikovanje predaju u jednom štampanom primerku i na disketi od 3,5" (očišćenju od „virusa“) ili na kompaktnom disku. Za obradu teksta koristiti program **Word for Windows** verzije 97, 2000, XP ili 2003, a samo izuzetno i neki drugi. Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za **Windows**, poželjno iz programskog paketa **Microsoft Office (Excel, Word Graph)**. Kod kompjuterske izrade grafika izbegavati upotrebu boja i senčenja pozadine.

Prispeli radovi kao anonimni podležu uređivačkoj obradi i recenziji najmanje dva urednika/recenzenata. Primedbe i sugestije urednika/recenzenata dostavljaju se autoru radi konačnog oblikovanja. Otisak članka šalje se prvom autoru na korekturu, koji treba vratiti u roku od pet dana. Rukopisi radova prihvaćenih za štampu ne vraćaju se autoru.

Priprema rada

Delovi rada su: **naslovna strana**, **apstrakt sa ključnim rečima**, **tekst i literatura**.

1. Naslovna strana

a) Naslov treba da bude kratak, jasan i informativan i da odgovara sadržaju rada. Podnaslove treba izbegavati.

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

c) Navode se puni nazivi ustanove i organizacijske jedinice u kojima je rad obavljen i mesta u kojima se ustanove nalaze, sa jasnim obeležavanjem odakle je autor, koristeći standardne znake za fus-note.

2. Apstrakt i ključne reči

Na drugoj stranici nalazi se strukturisani apstrakt sa naslovom rada. Kratkim rečenicama na srpskom i engleskom jeziku iznosi se **uvod i cilj** rada, osnovne procedure - **metode** (izbor ispitanika ili laboratorijskih životinja; metode posmatranja i analize), glavni nalazi - **rezultati** (konkretni podaci i njihova statistička značajnost) i glavni **zaključak**. Naglasiti nove i značajne aspekte studije ili zapažanja. Strukturisani apstrakt (**250** reči) ima podnaslove: *uvod/cilj*, *metode*, *rezultati* i *zaključak*. Za apstrakte na engleskom dozvoljeno je i do **450** reči. Strukturisani apstrakt je obavezan za metaanalize (istog obima kao i za originalne članke) i kazuistiku (do 150 reči, sa podnaslovima *uvod*, *prikaz slučaja* i *zaključak*). Ispod apstrakta, pod podnaslovom „Ključne reči“ predložiti 3–10 ključnih reči ili kratkih izraza koji oslikavaju sadržinu članka.

3. Tekst članka

Tekst sadrži sledeća poglavlja: **uvod**, **metode**, **rezultate** i **diskusiju**. **Zaključak** može da bude posebno poglavlje ili se iznosi u poslednjem

pasusu diskusije. U **uvodu** ponovo napisati naslov rada, bez navođenja autora. Navesti hipotezu (ukoliko je ima) i ciljeve rada. Ukratko izneti razloge za studiju ili posmatranje. Navesti samo strogo relevantne podatke iz literature i ne iznositi opširna razmatranja o predmetu rada, kao ni podatke ili zaključke iz rada o kome se izveštava.

Metode. Jasno opisati izbor metoda posmatranja ili eksperimentalnih metoda (ispitanici ili eksperimentalne životinje, uključujući kontrolne). Identifikovati metode, aparaturu (ime i adresa proizvođača u zagradi) i proceduru, dovoljno detaljno da se drugim autorima omogućiti reprodukcija rezultata. Navesti podatke iz literature za uhodane metode, uključujući i statističke. Tačno identifikovati sve primenjene lekove i hemikalije, uključujući generičko ime, doze i načine davanja. Za ispitivanja na ljudima i životinjama navesti saglasnost etičkog komiteta.

Rezultate prikazati logičkim redosledom u tekstu, tabelama i ilustracijama. U tekstu naglasiti ili sumirati samo značajna zapažanja.

U **diskusiji** naglasiti nove i značajne aspekte studije i izvedene zaključke. Posmatranja dovesti u vezu sa drugim relevantnim studijama, u načelu iz poslednje tri godine, a samo izuzetno i starijim. Povezati zaključke sa ciljevima rada, ali izbegavati nesumnjive tvrdnje i one zaključke koje podaci iz rada ne podržavaju u potpunosti.

Literatura

Literatura se u radu citira kao superskript, a popisuje rednim brojevima pod kojima se citat pojavljuje u tekstu. Navode se svi autori, ali ako broj prelazi šest, navodi se prvih šest i dodaje et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti tačni. Literatura se u celini citira na engleskom jeziku, a iza naslova se navodi jezik članka u zagradi. Ne prihvata se citiranje apstrakta, sekundarnih publikacija, usmenih saopštenja, neobjavljenih radova, službenih i poverljivih dokumenata. Radovi koji su prihvaćeni za štampu, ali još nisu objavljeni, navode se uz dodatak „u štampi“. Rukopisi koji su predati, ali još nisu prihvaćeni za štampu, u tekstu se citiraju kao „neobjavljeni podaci“ (u zagradi). Podaci sa *Interneta* citiraju se uz navođenje datuma.

Primeri oblika referenci:

Durović BM. Endothelial trauma in the surgery of cataract. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(5): 491–7. (Serbian)

Balint B. From the haemotherapy to the haemomodulation. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. (Serbian)

Mladenović T, Kandolf L, Mijušković ŽP. Lasers in dermatology. In: *Karadaglić D*, editor. *Dermatology*. Beograd: Vojnoizdavački zavod & Verzal Press; 2000. p. 1437–49. (Serbian)

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: *Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG*, editors. *Genetic programming*. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]*. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Tabele

Sve tabele štampaju se sa proredom 1,5 na posebnom listu hartije. Obeležavaju se arapskim brojevima, redosledom pojavljivanja, u desnom uglu (**Tabela 1**), a svakoj se daje kratak naslov. Objašnjenja se daju u fus-noti, ne u zaglavlju. Za fus-notu koristiti sledeće simbole ovim redosledom: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, Svaka tabela mora da se pomene u tekstu. Ako se koriste tuđi podaci, obavezno ih navesti kao i svaki drugi podatak iz literature.

Ilustracije

Slikama se zovu svi oblici grafičkih priloga i predaju se u tri primerka i na disketi (CD). Fotografije treba da budu oštre, na glatkom i sjajnom papiru, do formata dopisnice. Slova, brojevi i simboli treba da su jasni i ujednačeni, a dovoljne veličine da prilikom umanjivanja budu čitljivi. Na svakoj slici treba na poleđini, tankom grafitnom olovkom, označiti broj slike, ime prvog autora i gornji kraj slike. Slike treba obeležiti brojevima, onim redom kojim se navode u tekstu (**Sl. 1; Sl. 2** itd.). Ukoliko je slika već negde objavljena, obavezno citirati izvor.

Legende za ilustracije pisati na posebnom listu hartije, koristeći arapske brojeve. Ukoliko se koriste simboli, strelice, brojevi ili slova za objašnjenje pojedinog dela ilustracije, svaki pojedinačno treba objasniti u legendi. Za fotomikrografije navesti unutrašnju skalu i metod bojenja.

Skraćenice i simboli

Koristiti samo standardne skraćenice, izuzev u naslovu i apstraktu. Pun naziv sa skraćenicom u zagradi treba dati kod prvog pominjanja u tekstu.

Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji ili na sajtu:
www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/uputstvo_za_autore.pdf.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Vojnosanitetski pregljed (VSP) publishes only previously neither published nor submitted papers in any other journals in the order determined by the Editorial Board. The following should be enclosed with the manuscript: a statement that the paper has not been submitted or accepted for publication elsewhere; a consent signed by all the authors that the paper could be submitted; the name, exact address, phone number, and e-mail address of the first author and co-authors. VSP reserves all copyrights.

Papers should be sent to: Military Medical Academy, Institute for Scientific Information, Crnotravska 17, 11040 Belgrade, Serbia & Montenegro, for "Editorial Board of VSP."

VSP publishes: **editorials, original articles, short communications, reviews/meta-analyses, case reports**, from the **medical history** (general or military), personal views, invited comments, letters to the editor, reports from scientific meetings, book reviews, extensive abstracts of interesting articles from foreign language journals, and other contributions. Papers are published in Serbian or English with abstracts in both languages, and the selected ones fully in English for original articles, short communications, meta-analyses and case reports.

General review papers type will be accepted by the Editorial Board only if the authors prove themselves as the experts in the fields they write on by citing not less than 5 self-citations.

Papers should be written on IBM-compatible PC, using 12 pt font, and double spacing, and printed on the laser, or other high-quality printer without any corrections, on white bond paper ISO A4 (212×297 mm) with at least 4 cm left margin. **Bold** and *italic* letters should be avoided. Observational and experimental articles, reviews and meta-analyses, should not exceed 16 pages (including tables and illustrations); case reports – 6; short communications – 5; letters to the Editor, reports on scientific meetings and book reviews – 2.

All measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Standard, internationally accepted terms should be used. Papers should be submitted on a diskette (CD) in triplicate (original and two copies).

Authors are requested to submit the final version of manuscript approved for publishing with tables and illustrations on a 3.5" virus free diskette or a CD. **MS Word for Windows** (97, 2000, XP, 2003) is recommended for word processing; other programs are to be used only exceptionally. Illustrations should be made using standard **Windows** programs. Avoid the use of colors in graphs.

Papers are reviewed anonymously by at least two editors and/or invited reviewers. Remarks and suggestions are sent to the author for final composition. Galley proofs are sent to the first author for corrections that should be returned within 5 days. Manuscripts accepted for publication are not being returned.

Preparation of manuscript

Parts of the manuscript are: **Title page; Abstract with key words; Text; References.**

1. Title page

a) The title should be concise but informative. Subheadings should be avoided;

b) full name of each author;

c) name and place of department(s) and institution(s) of affiliation, clearly marked by standard footnote signs.

2. Abstract and key words

The second page should carry a structured abstract with the title for original articles, meta-analyses and case reports. The abstract should state the purposes of the study or investigation, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals; observational and analytical methods), main findings (giving specific data and their statistical significance, if possible), and the principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. **Structure** - abstract should contain typical subtitles: *background/aim, methods, results and conclusion*. The abstract for meta-analyses and original papers should have up to 450 words, and up to 150 words for case reports (with subtitles *background, case report, conclusion*). Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3–10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and will be published with the abstract.

3. Text

The text of original articles is divided into sections with the headings: **Introduction, Methods, Results, and Discussion**. Long articles may need subheadings within some sections to clarify their content.

In the **Introduction** repeat the title of the article, excluding the names of authors. State the purpose of the article and summarize the rationale for the study or observation. Give only strictly pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported.

Methods. Describe your selection of the observational or experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the methods, apparatus (manufacturer's name and address in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Give references to established methods, including statistical methods. Identify precisely all drugs and chemicals used, with generic name(s), dose(s), and route(s) of administration. State the approval of the Ethics Committee for the tests in humans and animals.

Results should be presented in logical sequence in the text, tables and illustrations. Emphasize or summarize only important observations.

Discussion is to emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that result from them. Relate the observations to other relevant studies. Link the conclusions with the goals of the study, but avoid unqualified statements and conclusions not completely supported by your data.

References

References should be superscripted and numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. **The references must be verified by the author(s) against the original document.** List all authors, but if the number exceeds 6, give 6 followed by et al. Do not use abstracts, secondary publications, oral communications, unpublished papers, official and classified documents. References to papers accepted but not yet published should be designated as "in press". Information from manuscripts not yet accepted should be cited in the text as "unpublished observations". References are cited according to the **International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann Intern Med 1997; 126: 36–47. Updated October 2001.**

Examples of references:

Jurhar-Pavlova M, Petlichkovski A, Trajkov D, Efiniska-Mladenovska O, Arsov T, Strezova A, et al. Influence of the elevated ambient temperature on immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses in sera of Wistar rats. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(6): 657–612.

DiMaio VJ. *Forensic Pathology*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.

Blinder MA. Anemia and Transfusion Therapy. In: Ahya NS, Flood K, Paranjothi S, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 30th edition. Boston: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–428.

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3–5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182–91.

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6): [about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Tables

Type each table double-spaced on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text in the upper right corner (**Table 1**) and supply a brief title for each. Place explanatory matter in footnotes, using the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, Each table has to be mentioned in the text. If you use data from another source, acknowledge fully.

Illustrations

Figures are submitted in triplicate, and for the final version also on diskette/CD. Photos should be sharp, glossy black and white photographic prints, not larger than 203 × 254 mm. Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication, each item will still be legible. Each figure should have a label on its back indicating the number of the figure, author's name, and top of the figure. If a figure has been published, acknowledge the original source.

Legends for illustrations are typed on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. Identify and explain each one clearly in the legend symbols, arrows, numbers, or letters used to identify parts of the illustrations. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstracts. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

Detailed Instructions are available at the web site:

www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/instructions_to_authors.pdf.



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnetr.rs
vmavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnetr.rs
vmavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

